Aus der Urologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt

BLASENTUMOREN

Ihre chirurgische und strahlentherapeutische Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der urologischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik München von 1958 - 1964

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dietmar Rüdiger Gernoth

aus Breslau

München 1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0017

Aus der Urologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt

BLASENTUMOREN

Ihre chirurgische und strahlentherapeutische Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Ergebnisse der urologischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik München von 1958 - 1964

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dietmar Rüdiger Gernoth

aus Breslau

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. SCHMIEDT
Dekan: Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Januar 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dissertationsdruck Réssy · München

INHALTSÜBERSICHT

A. EINLEITUNG 1

B. ÄTIOLOGIE 3

Anilin 4
ß-Naphthylamin 4
Chlornaphazin 4
Paraaminodiphenyl-Xenylamin 5
Benzidin, Aminobenzidin, 2,3-Azotoluol, Saccharin, Pyridin 5
Dibutyl- und N-Butyl-N-butanol(4)-nitrosamin 5
Methylcholantren 5
Dimethylbenzanthrazin 5
2-Acetylaminofluoren 5
Zentrale Rolle des Tryptophanstoffwechsels und bestimmter Enzyme 5
Bilharziose 8
Viren 9
Chronische Reizzustände 9
Leukoplakie 9
INH, PAS 9
Rauchen 10

C. ALTERSVERTEILUNG 12

D. EINTEILUNG DER BLASENTUMOREN 14

Häufige Blasentumoren 15
Papillome 15
Histologische Transformation
Karzinome 16
Papilläres Karzinom
Übergangsepithelkarzinom
Plattenepithelkarzinom
Lokalisierung der Primärtumoren 17

Seltene Blasentumoren 18
Adeno-Ca 18
Adenome 19
Fibrome, Fibroadenome 19
Neurofibrome 19

Myome, Leiomyome 19
Cysten 19
Divertikel-Karzinome, -Sarkome 19
Sarkome 20
Rhabdomysarkome 20
Teratome 21
maligne Lymphome 21
Phäochromocytome 21
Amyloidosis 21
Hämangiome 22
Endometriose 22
Eosinophiles Granulom 22
Malignes non-chromaffines Paraganglion 22
Hamartom 22
Condyloma accuminata 22

E. SEKUNDÄRTUMOREN DER BLASE 23

F. BLASENTUMOREN IM KINDESALTER 25

G. DIAGNOSTIK 26

1. Zeitpunkt der Diagnosestellung 26
2. Anamnese, Symptomatik 27
3. Urinuntersuchung 29
4. Ausscheidungsurogramm 30
5. Palpation 31
6. Cystoskopie und Biopsie 32
7. Labor 32
8. Röntgen des Thorax 32
9. Lymphangiographie 33
10. Szintigraphie 33
11. Arteriographie 34
12. Spezielle röntgenologische Darstellung der Blase 34
13. Spezielle Enzyme in der Diagnostik 34
14. Tumorzellen im strömenden Blut 35
15. Radioautographie 35

H. THERAPIE DER BLASENTUMOREN 37
I. CHIRURGISCHE BEHANDLUNG 38
1. Transurethrale Resektion 38
2. Teilresektion 42
3. Cystektomie 44
Ersatzblasen 47
Blasenregeneration nach subtotaler Cystektomie 47
4. Harnableitung 48
Ureterosigmoidostomie 48
Implantation der Harnleiter in das ausgeschaltete Rektum 50
Harnleiterhautfistelung beiderseits 51
Kutane Ureteroileostomie beiderseits (Ileal conduit)
Kutane Ureterocolostomie 51
Direkte Nierenfistelung 51
Eigene Erfahrungen mit harnableitenden Verfahren 51
5. Komplette Entfernung des Übergangsepithels der Blase 55
II. CYTOSTATISCHE BEHANDLUNG VON BLASENTUMOREN 55
Podophyllin 55
Thio-TEPA 56
5-Fluorouracil 57
Aktinomycin D 57
Bayer E 39 57
Chlorpactin XCB 57
Viscum album 57
Endoxan 58
Trypsin 58
Proresid 58
Rezidive - spontane Zurückbildung 58
III. STRAHLENTHERAPIE 60
1. Verfahren, bei denen der Strahler direkt in die Blase eingebracht wird 61
Spickung 61
Benutzung von Fäden mit aufgefädelten, radioaktiven Elementen 61

Feste radioaktive Quellen in Ballonen 62
Verwendung radioaktiver Lösungen in Verbindung mit Ballonkathetern 62
Präparieren der äußeren Ballonwand mit Radiokobalt 62
Direkte Instillation und Infiltration radioaktiver Lösungen 62

2. Extravesikale Verfahren 63
Konventionelle Röntgentherapie 63
Supervolttherapie 63
Physikalische Grundlagen 63
Betatron 64
Tele-Curie-Geräte 65
Wirkungsweise der Strahlen 66
Dosisverteilung im Gewebe 67
Bestrahlungstechnik 68
Herdlokalisation und Bestrahlungsplanung 69
Praxis der Supervolttherapie 69
Indikation 70
Kombination von Chirurgie und Strahlen 70
Dosis 71
Komplikationen und Rezidive bei hochenergetischer Bestrahlung 73

AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG 76

LITERATURANGABE 90

LEBENSLAUF 124

A. EINLEITUNG

Die Tumoren der Blase (BT) machen ungefähr 0,5 % aller Tumoren aus (49, 268, 374). Die massenstatistischen Untersuchungen zeigen jedoch, daß 3 - 4 % aller Todesfälle an malignen Geschwülsten auf die Blasentumoren entfallen (59, 268, 374). Die Relation dieser beiden Zahlen weist auf die schlechte Prognose hin, die man hier im allgemeinen zu erwarten hat. Nach FENSTEL (104) sind sogar 32 - 33 % aller den Karzinomtod Sterbenden Blasenkarzinomträger. Eine Ursache für die schlechten Aussichten ist das fast allen Malignomen anhaftende Fehlen von Frühsymptomen. Die ersten Anzeichen sind oft so unauffällig, daß der Patient sie nicht bemerkt. So wird z.B. eine langsame Erhöhung der Miktionsfrequenz von den meisten kaum beachtet. Erst eines der Kardinalsymptome läßt den Kranken aufschrecken, sei es eine Hämaturie, seien es Schmerzen, dysurische Beschwerden der verschiedensten Art oder auch andere schwerwiegende Erscheinungen. Aber auch diese vom Arzt als ernst zu betrachtenden Anzeichen werden manchmal ignoriert. Für viele bedeutet Kranksein das Verbundensein mit Schmerzen, und sie glauben, besonders "heldenhaft" zu sein, wenn sie nicht wegen jeder "Kleinigkeit" den Arzt aufsuchen. Andere haben echte Furcht vor Krankheit, die sie sich selbst zwar nicht eingestehen, und sie wehren sich dagegen, indem sie mögliche Krankheitszeichen zu ignorieren versuchen. Unterstützt wird diese Einstellung vielfach durch die Eigenheit der Krankheit, da z.B. die Verfärbung des Urins meist nach kurzer Zeit von selbst wieder verschwindet. Schwerwiegend ist es, wenn sogar manche Ärzte das Symptom der Hämaturie bagatellisieren und als Therapie die Verschreibung eines Blasentees oder ähnliches als genügend betrachten. Von den hier vorliegenden 127 Fällen wurde 5-mal eine Hämaturie von Ärzten nicht ernst genommen, und es entstanden dadurch Verzögerungen einer sachgemäßen Behandlung von 1 x 1 Monat, 1 x 2 Monaten, 2 x 1 Jahr und 1 x 2 Jahren. Eine solche Zeitspanne kann das Todesurteil für einen Patienten bedeuten. Jeder Mediziner muß darum eindringlichst bereits als Student auf das Gefahrenzeichen "Hämaturie" hingewiesen werden. Er muß wissen, daß bei blutigem Urin der Patient sofort in die Hand eines Fachmannes gelangen muß, damit das Krankheitsgeschehen rechtzeitig genau abgeklärt werden kann.

Der entscheidende Therapieerfolg hängt aufs engste von einer so früh wie möglich zu beginnenden sachgemäßen Behandlung ab. Jedes Hinauszögern vergrößert die Möglichkeit späterer Rezidive, sei es durch Aussaat von Geschwulstzellen, die zu Metastasen führen, oder durch die Entstehung von neuen Mikroherden an anderen Stellen der Blase. THOMPSON (340) stellte fest, daß die Rezidivgefahr um das 4-fache steigt, wenn zwischen den ersten Symptomen und dem Beginn der Behandlung mehr als 6 Monate verstreichen. Der Patient wird durch die fortschreitende Krankheit zunehmend geschwächt. Gleichzeitig erfordert eine wirkungsvol-

le Therapie immer einschneidendere Maßnahmen. Dieser beidseitigen Belastung zeigt sich der Organismus oft nicht gewachsen.

B. ÄTIOLOGIE

Um eine gefährliche Situation meistern zu können, muß man deren genaue Entstehungsweise und die möglichen Abwehrmittel kennen.
Das Streben der Ärzte wird immer dahin gehen, nicht nur die Diagnostik und die Therapie zu vervollkommnen, sondern auch die Krankheitsursachen zu erforschen und diese - soweit möglich - vom Menschen fernzuhalten. Um dieses Ziel zu erreichen, ist engste Zusammenarbeit zwischen Medizinern, Biologen, Biochemikern und Pharmakologen notwendig. Meist sind es Beobachtungen aus der Praxis, die Hinweise auf mögliche Entstehungsursachen geben, deren genaue Wirkungsweise dann von den Fachleuten der entsprechenden Spezialgebiete erforscht wird.

Schon lange ist im Orient eine spezielle Blasenkrankheit bekannt, die zu Gewebswucherungen führt. Dem deutschen Arzt Th. BILHARZ ist es zu verdanken, 1851 den Zusammenhang zwischen der Wurmerkrankung und der Entstehung von Blasentumoren erkannt zu haben. Beobachtungen von REHN (1895) ließen zum ersten Mal auf chemische Noxen schließen (278). Er sah Blasentumoren bei Anilinarbeitern weit häufiger vorkommen als bei Personen anderer Berufszweige und brachte diese Entdeckung in Zusammenhang mit der Resorption aromatischer Kohlenwasserstoffe, mit denen die Arbeiter über längere Zeit in Berührung gekommen waren. Er schloß daraus, daß diese Substanzen oder Abbauprodukte derselben mit dem Harn ausgeschieden werden müßten. Seine Erkenntnis kommt im Gesetz über Berufskrankheiten zum Ausdruck. WILDBOLZ (238) führt in seinem Lehrbuch an, daß bei den Anilinarbeitern der Baseler Bevölkerung Todesfälle an Blasenkrebs 33-mal häufiger vorkamen als bei der entsprechenden Zahl anderer männlicher Einwohner. BILLIARD-DUCHESNE (37) entdeckte 42 Aminotumoren in einer Farbenfabrik. Neben den Arbeitern gewisser chemischer Betriebe, die besonders gefährdet sind, ist auch die Gesamtbevölkerung heutzutage allen möglichen kanzerogenen Stoffen stärker ausgesetzt als früher. So sind wahrscheinlich manche Mittel, die der Nahrung zugesetzt werden, gewisse Medikamente, Spurenstoffe in der Atmosphäre, die den Abgasen der verschiedenen Betriebe und dem allgemeinen Kraftfahrzeugverkehr entstammen, kanzerogen, ohne daß deren Wirkungsweise bisher eruiert werden konnte (223, 360). Eine nicht zu übersehende Rolle spielt auch der ständig im Steigen begriffene Tabakkonsum.

Erst bei Kontakt der im Urin enthaltenen Noxen mit der Schleimhaut der Blase entstehen pathologische Veränderungen (309, 227). Die Tumorbildung selbst spielt sich nach SEELICH (311) in zwei Phasen ab. In der ersten Phase wirken die kanzerogenen Stoffe unabhängig vom Gesundheitszustand. Die Malignisierung erfolgt dabei an der Stelle der Einwirkung und Speicherung. Die Zustandsänderung der Zelle wird autonom und kann auf Tochterzellen übertragen werden. In der

zweiten Phase hängt die weitere Ausbildung des Tumors weitgehend von den Gegebenheiten des Milieus ab. Hormonelle und enzymatische Einflüsse spielen dabei eine Hauptrolle (206). Wichtig ist die Summation der Einzeleinflüsse. Angriffspunkt sind die Gene (311). Ändert sich der Erbträger durch graduell verlaufende Entdifferenzierungen, so kommt es zu Fehlsteuerungen der Enzymsysteme und damit zu einer abnormen Stoffwechselsituation. Diese kann dann zur Entstehung eines pathologischen Gewebswachstums führen.

Im folgenden Abschnitt soll auf einige exogene und endogene kanzerogene Faktoren näher eingegangen werden.
Meist handelt es sich beim Grundgerüst der krebserzeugenden Substanzen um einen Benzol- oder Naphtolring, oder eine Di-Phenylgruppe mit OH- oder NH_2-Radikalen, die teilweise substituiert sind (41). Die oft langen Induktionszeiten machen lange Beobachtungsperioden notwendig. Außerdem muß man bei Tierversuchen die Stoffe an verschiedenen Spezies untersuchen, da artspezifische Unterschiede im Reaktionsmechanismus auftreten können (45, 91). Bei einer anderen Art der Applikation kann die gleiche Substanz verschiedene Angriffspunkte zeigen.

Auf die besondere Rolle des Anilins wurde schon oft hingewiesen (156, 157, 238, 374). LINK stellte bei 206 Sektionen, bei denen er einen Blasentumor entdeckte, 49mal einen früheren Kontakt mit Anilin fest. In 37 Fällen von Mehrfachgeschwülsten ergab sich sogar 13mal ein vorausgehender Kontakt (203). Eine genaue Relation zwischen der Arbeitsdauer im betreffenden Betrieb und dem Beginn des Tumorwachstums ist nicht feststellbar. Zwischen dem Setzen des Initialschadens und der pathologischen Gewebswucherung kann eine Latenzzeit von 2 - 36 Jahren (BODEN), 5 - 19 J. (MELICK) (327) 1,5 - 19 J. (HINAM) (151) verstreichen.

Vielfach untersucht ist die Wirkung des ß-Naphtylamins. HUEPER (158) gelang es 1938 durch Verfütterung (nicht jedoch durch Injektion) dieses Stoffes bei Hunden BT zu erzeugen. Es konnte demonstriert werden, daß nicht das ß-Naphtylamin, sondern wahrscheinlich sein Metabolit das 2-Amino-1-naphtol karzinogen ist (43, 44, 344, 360). DOBRINER (91) stellte fest, daß Hunde, die 30 - 70 % der ß-Naphtylamine als 2-Amino-1-naphtol ausscheiden, Tumoren entwickelten, während Ratten, Kaninchen und Affen, die es als 2-Acetamido-6-naphtol und 2-Acetamidonaphtylen ausscheiden, tumorfrei blieben.

Eine gewisse Ähnlichkeit im chemischen Aufbau besteht beim Chlornaphazin. THIEDE und Mitarbeiter (335) beobachteten unter 61 Kranken mit Polycythämie, die außer mit P^{32} mit Chlornaphazin behandelt worden waren, wobei 20 Patienten mehr als insgesamt 100 g dieser Substanz erhalten hatten, in 7 Fällen die Entwicklung eines BT. Von 8 Kranken, die mehr als 175 g erhalten hatten, bekamen 5 einen BT.

Paraaminodiphenyl = Xenylamin ist ein weiteres Karzinogen. MELAMED und Mitarbeiter (233) stellten bei 285 Arbeitern einer chemischen Fabrik, die mit diesem Stoff in Berührung gekommen waren, 31mal einen Blasentumor fest. MELICK und Mitarbeiter (235) konnten 1955 bei Hunden mit diesem Stoff Krebs erzeugen.

Auch Benzidin (126, 237), Aminobenzidin (126, 272), 2,3-Azotoluol (99), Saccharin und Pyridin (72) erweisen sich unter gewissen Voraussetzungen als karzinogen.

DRUCKREY und Mitarbeiter (95) erzeugten bei Injektionen mit Dibutyl- und N-Butyl-N-butanol (4) -nitrosamin (wöchentlich 2 - 400 mg/kg Körpergewicht) nach 208 - 334 Tagen bei Ratten Krebs der Blase. Gaben sie dieselben Mengen oral, so kam es zu Karzinom des Oesophagus und der Leber. Ein Karzinogen kann je nach Art der Verwendung an verschiedenen Stellen zur Ausbildung eines Tumors führen (36).

Methylcholantren ist mit Paraffin in künstliche Blasendivertikel eingebettet bei Kaninchen wenig wirksam. Es kommt lediglich zu Entzündungen und einer gewissen Epithelproliferation. Auch nach 12 Monaten ist noch keine Neubildung feststellbar. Derselbe Versuch führt bei Ratten nach 6 - 12 Monaten über eine Epithelproliferation zu Papillomen und Sarkomen (378).
CHAPMAN (72) konnte mit Methylcholantren und Dimethylbenzanthrazin (3) Tumoren in abgetrennten Blasentaschen erzeugen, in die er die Stoffe in Mineralöl aufgelöst injizierte. Die hier induzierten Tumoren konnten auf andere Versuchstiere der gleichen Spezies transplantiert werden und wuchsen dort weiter. Dabei gelang es ihm, einen Tumor über 25 Tumorgenerationen innerhalb von 24 Monaten weiterzuzüchten.
Äußerst interessante Erkenntnisse konnten mit 2-Acetyl-aminofluoren (2-AAF) gewonnen werden. DUNNING, CURTIS und MAUN (97) konnten 1950 zeigen, daß viele aromatische Amine dem Tryptophanstoffwechsel entstammen, der damit die zentrale Stellung in der Genese der Harnblasengeschwülste einnimmt. Sie verfütterten Ratten 2-AAF, wobei es zu keiner Gewebsneubildung kam. Bei Zusatz von DL-Tryptophan zur Diät zeigten die meisten Tiere Karzinombildungen. Die gleichen Erfahrungen machten unter anderen BIELCHOWSKY (36) und BRADLEY (61).
MORRIS und Mitarbeiter (245) und McDONALD und Mitarbeiter (231) beobachteten bei Tierversuchen, daß 2-AAF Leberschäden in Form von fokalen Nekrosen, solitären Cysten oder tumorösen Formationen hervorruft. Bleiben diese Schäden gering, so kommt es normalerweise zu keinem BT, während er bei extensiver pathologischer Lebervergrößerung und ausgedehnter Nekrose häufig gefunden wird.

MELICOW (239) führte ähnliche Versuche durch und sah bei Anwesenheit von Pyridoxin = Vit B_6 eine zusätzliche Förderung des tumorösen Wachstums. Die Größe des Leberschadens konnte nicht in unmittelbaren Zusammenhang mit der Größe des entstandenen Tumors gebracht werden. Bisher gelang es noch nicht, die chemische Wirkung des 2-AAF auf die Leber genau aufzuklären. Ebenso ist die accellerierende Wirkung des Vit B_6 noch unklar.
BROWN und Mitarbeiter (64) und DUNNING und CURTIS (98) vermuten, daß 2-AAF den Metabolismus des Tryptophans (Try) in der Leber derart verändert, daß die diazotierbaren Amine, die als kanzerogen bekannt sind, zunehmen.
Exakte Urinuntersuchungen hatten zur Entdeckung der zentralen Rolle des Try in der Ätiologie der Blasentumoren beigetragen. Unter den ersten waren ECKMAN und STRÖMBECK (99), die eine erhöhte Aminausscheidung im Harn feststellten. BROWN und Mitarbeiter (65) stellten bei der Untersuchung von 41 Kranken 20mal einen abnormen Try-Stoffwechsel fest. Dabei konnte nach Verabfolgung von 2 g Try ein Anstieg der Ausscheidung von Kynurenin um das 5-fache, von Acetyl-Kynurenin um das 3-fache, von Kynurensäure um das 2-fache und von 3-Hydroxykynurenin um das 3-fache festgestellt werden. Die Ausscheidung der Hydroxyanthranilsäure, deren karzinogener Charakter und Zugehörigkeit zum Try-Stoffwechsel u. a. durch BOYLAND (55, 56) bewiesen werden konnte, kann bis auf das 5-fache gesteigert sein (PRICE 271, 272).
ALLEN und Mitarbeiter (3) konnten bei Mäusen neben 3-OH-Anthranilsäure und 3-OH- Kynurenin auch noch 3-OH-2-Aminoacetophenon als Try-Metaboliten nachweisen.
BROWN (65) kontrollierte den Try-Stoffwechsel bei Kontrollpersonen und konnte auch hier in 50 % eine Abnormität feststellen, ohne daß es zu einem BT gekommen war. Der Zeitfaktor spielt bestimmt eine wichtige Rolle. Es fragt sich, wie lange der Stoffwechsel gestört sein muß, ob und welche zusätzlichen Noxen eintreten müssen, damit eine Gewebsneubildung der Mukosa induziert wird (334). Daneben wirkt auch die persönliche und hereditäre Veranlagung mit, da sich ja nicht bei jedem Try-Stoffwechsel-Gestörten ein BT entwickelt.

Normalerweise werden die kanzerogenen Stoffe in der Leber an Schwefel- und Glukuronsäuren in Form von Estern konjugiert und anschließend durch die Niere ausgeschieden. In dieser gebundenen Form sind sie unschädlich. MASSAMUNE (222) konnte 1934 im Harn von Blasentumorkranken einen erhöhten Enzymspiegel nachweisen. Es handelt sich dabei um Sulphatasen und Glukuronidasen (52, 53, 54, 108, 109, 224, 238).

Über die Sulphatase liegen keine genauen Untersuchungsergebnisse vor. Gut erforscht ist dagegen die Glukuronidase (224):

1. Die Aktivität der Glukuronidase im Urin ist bei BT erhöht. Diese Erhöhung bleibt jedoch auch nach der Entfernung des Tumors.
2. Auch im Serum dieser Kranken ist die Aktivität erhöht.

MATTEA konnte feststellen (224):

a) die Steigerung der Enzymaktivität ist direkt proportional der Aminozufuhr des Organismus,
b) die Erhöhung der Aktivität ist unabhängig vom Vorhandensein eines BT,
c) die Steigerung geht chronologisch der Geschwulstentstehung voraus.

Die Enzymsteigerung hängt mit einer verminderten Leberaktivität zusammen, da sie auch bei Leberkranken beobachtet wird (224). Eine Leberfunktionsstörung kann folgendes bewirken:

a) Verminderung der Möglichkeit die schädigenden Substanzen mit Glukuronsäure zu binden, so daß ein Teil der Try-Metaboliten frei in den Harn gelangt.
b) Erhöhte Enzymaktivität, die in der Harnblase die hydrolytische Spaltung der in der Leber gebundenen und damit inaktiven Substanzen katalysiert.

Eine aufschlußreiche Untersuchung, deren Zahlen für sich selbst sprechen, unternahmen MELICOW, USON und LIPTON (238). Bestimmung der Aktivität der ß-Glukuronidase im Urin von Kontrollpersonen und im Urin von Kranken mit Neoplasmen und anderen Läsionen:

	Fälle	Mittelwert u/ml
Kontrollpersonen	10	0,94
Blasen-Ca	51	2,46
Nieren-Ca	9	3,04
Prostata-Ca	23	2,29
Ca anderer Organe (nicht U. G.)	5	3,12
Prostataadenome	45	2,34
Nierenzysten	6	2,66
Urolithiasis	21	2,44
Infektionen des U. G. Traktes	29	1,37
Andersartige Läsionen des U. G. Traktes	26	1,82
Andersartige Läsionen außerhalb des U. G. Traktes	11	1,46

Aktivität der B-Ca abhängig vom Malignitätsgrad (BRODERS) siehe Seite 14)

	Fälle	Mittelwert u/ml	
Grad 1	16	1,84	1,83
Grad 2	18	1,82	
Grad 3	14	4,05	3,45
Grad 4	3	2,86	
U. G. Infektionen			
Pyelonephritis	6	1,37	
Cystitis	7	1,09	
Urethritis	8	1,13	
Tuberkulose	3	1,99	
nichtspezifische Infektionen	5	1,29	

1 u = 1 Einheit ß-Glukuronidaseaktivität ist die Menge, die 1 µg Phenolphtalein/h bei 37° C freisetzt.

Bei den 51 Patienten mit BT hatten 6 normale Werte. Es handelte sich jedoch in allen Fällen um papilläre Tumoren des Malignitätsgrades 1 und 2. Dagegen fand sich bei Grad 3 und 4 stets eine Erhöhung.

Beim Blasen-Ca lagen die Werte zwischen 0,97 u/ml und 11 u/ml. Da die ß-Glukuronidase eine wichtige Rolle zu spielen schien, versuchte man durch Inaktivierung derselben eine günstige Wirkung zu erzielen. So erprobten u. a. LECCY (195), BRADLEY (61) und BOYLAND (58) 1-4-Saccharolacton als Inhibitor. BOYLAND, WALLACE und WILLIAMS (57) beschreiben, daß 1 g 1-4-Saccharolacton oral alle 6 Stunden gegeben die ß-Glukuronidaseaktivität des Urins um 90 % reduziert. Bisher gelang es jedoch noch bei keinem der vielen Versuche mit verschiedenen Inhibitoren, irgend einen Einfluß auf das Wachstum eines Blasentumors zu nehmen.

Neben diesen meist rein chemischen Einflüssen gibt es noch einige andere Gesichtspunkte bei der Genese der Blasentumoren.

Die Bilharziose kommt bei uns in Folge des weltweiten Handels in der Praxis des Urologen vor (287). Die Weibchen der Schistoma haematobium bilharzii legen bei Geschlechtsreife im Venenplexus der Blasenschleimhaut große Mengen von Eiern ab. Diese führen zu entzündlichen Veränderungen der Mukosa. Es kommt zu schmerzhafter Miktion, Hämaturie und Steinbildung durch Inkrustierung der Eier und Würmer (327). Ferner können papilläre und karzinomatöse Wucherungen auftreten. STAEHLER (327) führt eine Untersuchung von DIMETTA und Mitarbeitern an, aus der hervorgeht, daß sich 90 Bilharziakarzinome folgendermaßen aufteilten:

Plattenep. Ca	55,6 %
Übergangsep. Ca	23,3 %
solides infiltr. Ca	13,3 %
Adeno-Ca	6,7 %
Übergangs- und Plattenep. Ca	1,1 %

Die Bilharziakarzinome kommen hauptsächlich in Afrika, Nord- und Südsahara, Mittlerem Osten und Indien vor. Bis zu 95 % der Bevölkerung sind infiziert (287). In etwa 5 % tritt karzinomatöse Entartung ein. HASHEM (140) ist der Meinung, daß neben dem örtlichen Fremdkörperreiz noch ein weiterer Systemfaktor vorliegen muß. Wahrscheinlich handelt es sich um ein toxisches Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels und des Zerfalls der Würmer und Eier. HASHEM, ZAHI und HUSSEIN (139) nahmen bei 3183 Autopsien 36 475 histologische Untersuchungen vor und glauben feststellen zu können, daß im Nahen Orient der Bilharziablasentumor der dritthäufigste Tumor bei Männern ist. Außerdem ist das Durchschnittserkrankungsalter früher anzusetzen als bei anderen Blasentumoren.

Einen weiteren bewiesenen genetischen Faktor stellen gewisse Viren dar. Diese sind bekanntlich in der Lage, den Zellstoffwechsel ihrer Wirtszelle so zu ändern, daß er ihren eigenen Bedürfnissen angepaßt wird. Die Aufnahme der fremden Nucleinsäuren an der Stelle der körpereigenen DNS ist geeignet, Mutationen der Körperzelle hervorzurufen, die malignen Charakter haben können. Nach neueren Erfahrungen wird angenommen, daß informationstragende Segmente der DNS von Viren in die Chromosomen der Körperzelle eingefügt werden (219). Es entstehen Defektzellen, die nicht mehr in der Lage sind, den normalen Reifungsprozeß durchzumachen, andererseits aber durch den Defekt eine erhöhte Wachstumspotenz und Lebensdauer gewinnen (312). Die neuerworbenen Eigenschaften können, da sie Teil des Genbestandes sind, von Zellgeneration zu Zellgeneration weitervererbt werden (72, 219, 246, 257).

Chronische Reizzustände der Blase haben vielleicht auch einen gewissen Einfluß (104). BAUMBUSCH (24) fand das Vorkommen eines Blasensteins vergesellschaftet mit einem Papillom. Nach Entfernung des Steines bildeten sich die Papillomzotten zurück und verschwanden.

Die Leukoplakie der Blase muß man als preacarcinogen betrachten, da hier schon öfters eine Umwandlung in malignes Wachstum beobachtet wurde (155, 297, 327).

MANNION, CATTRELL und LLOYD (216) stellten Untersuchungen über INH und PAS an, die ja in ihrem chemischen Aufbau an manche Blasencarcinogene erinnern. Von 1930 - 1957 fanden sie bei 1225 Fällen von BT 49mal eine Begleittuberkulose (4 %). Bis 1948 kamen in 4,9 % Tbc und B-Ca zusammen vor, in den

folgenden 10 Jahren nur in 1,9 %. Dies spricht gegen PAS und INH als carcinogene Substanzen.

Dank der Kampagne der letzten Jahre gegen das Rauchen wurden auch Untersuchungen über dessen Einwirkung auf die Genese der Blasentumoren vorgenommen. Da im Rauch Teerprodukte wie Phenatren und Benzpyren enthalten sind, deren krebserzeugende Wirkung schon seit langem bekannt ist, kann man einen schädigenden Einfluß durchaus erwarten. Statistiken aus Amerika, Dänemark und Frankreich bestätigen dies. COBB und ANSELL (75) erfaßten bei ihrer Untersuchung 136 Kranke mit BT, von denen 123 entweder starke oder mittelstarke Raucher waren. Keiner rauchte weniger als ein Päckchen Zigaretten pro Tag während eines Zeitraums von 15 - 30 Jahren. LILIENFELD (201) gibt das Erkrankungsrisiko des Rauchers für BT zwei- bis dreimal höher an, als das des Nichtrauchers. LOCKWOOD (205) stellte während 1951 - 53 eine leichte Zunahme des BT und seit 1953 - 57 eine erhebliche im Raum Kopenhagen-Frederiksberg fest. Im Vergleich mit anderen Statistiken stellt sich eine deutliche Zunahme dieser Krankheit besonders in den Städten heraus. Er konnte unter den 369 Patienten mit BT ein deutlich höheres Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern als unter 369 Kontrollpersonen finden. Wie eine Untersuchung der Spaltprodukte des Try im Harn von KERR (174) zeigt, findet sich bei Rauchern eine Zunahme der o-Aminophenole um etwa 50 % gegenüber den Vergleichswerten. Entsprechend zeigen die Werte des Endproduktes des Try-Stoffwechsels, des N-Methylnicotinamids, eine Verminderung um 34 %. Bei Unterbrechung des Rauchens normalisieren sich die Werte innerhalb kurzer Zeit.

Bei unserem Krankengut antworteten 52 Patienten auf unsere Anfrage ob sie Raucher seien oder nicht.
Unter den Frauen waren 10 Nichtraucher, eine (pap. Ca) rauchte 20 Zigaretten pro Tag.
Bei den Männern waren 27 Raucher, wobei der Durchschnittswert bei 15 - 20 Zigaretten pro Tag lag. Zwei rauchten 30 Zigaretten, einer über 40 und einer 50 - 60 pro Tag. Zwei Patienten rauchten zusätzlich noch Zigarre, einer 7 Zigarren und 7 Pfeifen pro Tag. 13 Männer waren Nichtraucher.

Prozentuales Verhältnis:

	Raucher	Nichtraucher
Männer insges.	68 %	32 %
Frauen insges.	9 %	91 %

Verhältnis bei Papillomen:

Fälle %		
Männer	18 = 64 %	10 = 36 %
Frauen	0	6 = 100 %

Verhältnis beim Ca:

	Raucher	Nichtraucher
Männer	8 = 67 %	4 = 33 %
Frauen	4 = 20 %	4 = 80 %

PYGOTT (274): bei Männern Nichtraucher 24 = 47 % je nach Altersklasse
bei Frauen Nichtraucher 49 = 78 % je nach Altersklasse

Bei den Blasentumoren ist der Einfluß des Rauchens allerdings längst nicht so stark wie bei den Bronchialkarzinomen. So beträgt bei WACHSMUTH und VIERECK (359) der Anteil der männlichen Raucher 97,1 %, bei den Frauen 4,3 %. Bei BERNDT (29) sind 62 % der Frauen, aber nur 2,2 % der Männer Nichtraucher.

Zusammenfassend kann man zur Ätiologie der Blasentumoren sagen:

1) Durch den gesteigerten Genußmittelabusus und durch die atmosphärischen Verunreinigungen kommen alle Teile der Bevölkerung in steigendem Maße in Kontakt mit karzinogenen Stoffen. Diese Substanzen dringen durch die Haut, die Atemwege und den Verdauungskanal in den Körper ein.
2) Ein Großteil der Substanzen entstammt einem fehlgesteuerten Tryptophanstoffwechsel, bei dem verstärkt schädliche Stoffe gebildet werden.
3) Diese Stoffe werden normalerweise an Glukuronsäuren und Schwefelsäuren gebunden und durch die Niere im Harn ausgeschieden. Die Konjugation findet in der Leber statt, daher können sich Leberstörungen entsprechend auswirken.
4) Die Erhöhung der ß-Glukuronidasekonzentration im Harn bedingt eine Spaltung der konjugierten Substanzen, wodurch die Kanzerogene frei werden.
5) Bestimmte Viren können eine Fehlsteuerung des Zellstoffwechsels der Blasenmukosa durch Veränderung der Nucleinsäurefrequenzen herbeiführen und damit zu pathologischen Gewebsneubildungen Anlaß geben.
6) Die Mukosa ist das Erfolgsorgan und der aktive Reaktionspartner der verschiedenen Einwirkungen. Die Dauer der Einwirkung spielt eine wichtige Rolle. Mechanische Irritationen können sensibilisierenden Charakter haben.
7) Wenn einmal eine genetische Veränderung des Mukosaepithels eingetreten ist, kann diese Veranlagung auf Tochtergenerationen und sogar von einem Reaktionspartner auf einen anderen übertragen werden.
8) Neben diesen generellen Punkten spielt die jeweilige Konstitution des Betroffenen und die hereditäre Veranlagung (334) eine wichtige Rolle.

C. ALTERSVERTEILUNG

Wie im vorausgehenden Kapitel zum Ausdruck kommt, spielt die Kondition für das Entstehen pathologischen Wachstums eine Rolle. Mit zunehmendem Alter werden die Regenerationskräfte und Abwehrmechanismen schwächer; der Körper ist damit schädigenden Einflüssen stärker ausgesetzt.
Stoffwechselstörungen kommen in den höheren Lebensjahren häufiger vor. Ein früher induzierter Primäreffekt (Berufstätigkeit) kann nun leichter durch einen zusätzlichen Sekundäreffekt (Stoffwechselstörung) zu expansivem Wachstum führen.

Die meisten Blasentumoren treten im 6. - 7. Dezenium auf (113, 210, 217). 27 % der Patienten sind bei GYNES (135) über 70 Jahre alt. Epitheliale Blasengeschwülste werden bei Jugendlichen relativ selten diagnostiziert. MELICOW (236) fand unter 2502 Fällen nur einen BT bei einem 7-jährigen Kind. Über Papillome berichten u. a. ARIEL und Mitarbeiter (8) bei einem 5-Jährigen, LOWY und Mitarbeiter (208) bei einem 6-Jährigen, CAMPELL (69) bei einem 30 Monate alten Mädchen und einem 11-jährigen Knaben. ARTHUR und Mitarbeiter (168) fanden BT's bei einem 12-Jährigen und WALLER (362) bei einem 15-Jährigen. Selten kommt es dabei zu maligner Entartung. FITCH und RUBENSTONE (110) führen den Fall eines 17-jährigen Mädchens und den eines 12-jährigen Knaben, KOHLER (184) den eines 18-Jährigen mit papillärem Carcinom an. In unserem eigenen Krankengut ergibt sich folgende Aufteilung:

Papillome:

Alter:	30	40	50	55	60	65	70	75	80	85	90
Männer	1	2	2	4	7	7	1	3	5	4	1
Frauen			1	2	1	2	3	1			

Karzinome:

Alter:	30	40	50	55	60	65	70	75	80	85
Männer	1		4	8	12	5	9	8	4	3	1
Frauen			2	2	2	2	4	3	6	2	

Daraus ergibt sich bei den Papillomen ein Durchschnittsalter von 61,9 Jahren (Männer 62,3; Frauen 60,6); bei den malignen Geschwülsten beträgt das Durchschnittsalter 64,4 Jahre (Männer 63,3; Frauen 67,4).

Nur 2 unserer Patienten waren unter 30. Bei einem 26-Jährigen wurden 3 kleine Papillome koaguliert, er blieb rezidivfrei. Der Verlauf eines 28-jährigen Malers war tragisch. Er verspürte seit 4 Wochen Brennen beim Wasserlassen, wofür der Hausarzt eine Erkältung verantwortlich machte. Da sich der Zustand nicht besserte, überwies er ihn zu einem auswärtigen Urologen, der ein Blasengewächs diagnostizierte und es transurethral resezierte. Einen Monat später wurde der

Kranke hier eingewiesen. Sein Zustand war bei Einlieferung bereits absolut infaust. Die BSG betrug 75/105 mm, der Harnstoff-N war mit 105 mg% und das Kreatinin mit 20,6 mg% stark erhöht. Das gesamte kleine Becken war durch Tumormassen infiltriert, der rechte Harnleiter vollkommen eingemauert und die rechte Niere funktionslos. Der 28-jährige Patient verstarb 4 Tage später an Urämie.

11 von 127 Patienten waren über 80 (= 8,7 %), der älteste 92 Jahre alt.
Das Verhältnis von Männern : Frauen betrug 3,7 : 1 bei den Papillomen und 5,1 : 2 bei den Karzinomen und war damit eindeutig ungünstig hinsichtlich der Männer. Anscheinend sind letztere den Noxen stärker ausgesetzt, was einerseits mit der beruflichen Exposition, andererseits auch z.B. mit größerem Tabakkonsum und ähnlichem zusammenhängen mag. Ob die Frauen die größere Abwehrkraft oder eine, von der physiologischen Funktion und Aufgabe her abzuleitende, bessere Regenerationskraft besitzen und daher nicht so oft befallen werden, sei dahingestellt.

D. EINTEILUNG DER BLASENTUMOREN

Als grundsätzliche Einteilung kann eine Untergliederung in entodermale (ca. 95 %) und mesodermale Tumoren vorgenommen werden (49, 327). MELICOW (236) sah unter 2502 Biopsien 5 % der Tumoren vom Stroma ausgehend, 95 % vom Urothel, davon 81,1 % papillärer Natur, 0,5 % Adeno-Ca., der Rest nicht papillär.
Alle primär epithelialen Tumoren der Blase, ausgenommen die vom Urachus abstammenden, haben ihren Ursprung im Übergangsepithel der vielschichtigen Mukosa. Gerade dieses Epithel besitzt eine hohe Fähigkeit zur Metaplasie (167). In den meisten deutschsprachigen Lehrbüchern wird bezüglich des histologischen Charakters ziemlich einheitlich unterschieden zwischen benignen Papillomen und Papillomatosen, den papillären Karzinomen, den soliden Karzinomen, den Plattenepithelkarzinomen und den Adenokarzinomen (374, 41, 49). Vielfach werden ergänzende Einteilungen vorgenommen. Bekanntlich steigt die Bösartigkeit mit zunehmender Entdifferenzierung der Zellen eines Tumors. Gleichzeitig weist eine Erhöhung der Zahl der Mitosen auf verstärkte Wachstumstendenz hin.
BRODERS unterscheidet durch Auszählung mikroskopisch-histologischer Präparate 4 Malignitätsgrade. Entsprechend dem Verhältnis von normalen (differenzierten) und entarteten (entdifferenzierten) Zellen bezeichnet er es als

Grad 1, wenn 25 % der Zellen entdifferenziert sind, als
Grad 2, wenn 50 % der Zellen entdifferenziert sind, als
Grad 3, wenn 75 % der Zellen entdifferenziert sind, als
Grad 4, wenn mehr als 75 % der Zellen entdifferenziert sind.

Eine äußerst brauchbare Stadieneinteilung führten JEWETT und diese weiter ausbauend MARSHALL ein, die heute international angewendet wird:

0	Ca auf die Mukosa beschränkt
A	auf die Submukosa
B_1	auf die Hälfte der Muskulatur
B_2	gesamte Muskulatur erfaßt
C	übergreifen auf das perivesikale Binde- und Fettgewebe
D_1	Metastasierung der regionalen Beckenlymphknoten
D_2	darüber hinausgehende Fernmetastasen.

Oft werden die beiden Systeme kombiniert.
DEAN und ASH (88) fanden unter 5324 von der amerikanischen urologischen Gesellschaft registrierten Tumoren der Harnblase 5182 papilläre und sog. solide Karzinome, 69 Adenokarzinome und 25 Sarkome.

Unser eigenes Material teilt sich folgendermaßen nach steigender Malignität auf:

48	Papillome	40 %
22	papilläre Carzinome (pap. Ca)	18,5 %
22	Übergangsepithel-Carcinome (Ü-Ca)	18,5 %
27	Plattenepithel-Carcinome (P-Ca)	23 %

In den übrigen Fällen liegt keine exakte Histologie vor.

Häufige Blasentumoren

Papillome (Pap)

Im Material von REUTER (279) stellten die Papillome 3/4 aller Neubildungen. ROYCLE und SPJUT (288) finden unter 520 Geschwülsten 130 Papillome (25 %).

Das eigentliche, typische Papillom sitzt mit einem dünnen Stiel der Blasenwand auf. An seinem Ende heben sich baumkronenartig feinfibrilläre, weißlich-rötliche Zotten ab. Das Stroma durchziehen reichlich Kapillaren.
Die breitbasige, strauchförmige, atypische Form tritt weit häufiger auf. Sie zeichnet sich durch ausgesprochene Neigung zu Rezidiven und eine starke Tendenz zur Expansion aus, wobei schließlich die ganze Blase in Form der sog. diffusen Papillomatose ergriffen werden kann. Teilweise handelt es sich um eine Übergangsform zum papillären Karzinom.
Wir selbst betrachten das Papillom grundsätzlich als unterste Malignitätsstufe, weil immer wieder der Übergang von Papillomen in pap. Ca, Übergangsepithel-Ca und Plattenepithel-Ca beobachtet werden kann.

Histologische Transformation

RINGLEB (285) schreibt in seiner Arbeit, zu der er das Material der urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg benutzte, daß sich von den 91 behandelten Karzinomen 15 aus Papillomen entwickelt haben sollen. Dies würde einer Rate von 16,5 % entsprechen. THOMPSON (340) beobachtet in 18,3 % der Rezidive maligne Entartung. PYRAH, RAPER und THOMAS (275) sahen in 7 % der Fälle die Entwicklung eines invasiven Wachstums aus primär benignen Papillomen.
In unserem eigenen Krankengut konnten wir einmal den Übergang einer Papillomatose in ein pap. Ca beobachten (nach 6 Jahren), einmal den eines Papilloms in ein pap. Ca (nach 5 Jahren), einmal in ein Ü-Ca (nach 1 Jahr). Laut Anamnese gingen Papillome einmal in ein pap. Ca über, einmal in ein Ü-Ca, zweimal in ein Plattenepithel-Ca. In diesen Fällen konnte die auswärtige Histologie nicht überprüft werden, der Krankheitsverlauf war jedoch so bezeichnend, daß die histologische Transformation als sicher angenommen werden kann. So wurden z. B. in dem einen Fall seit 1952 Papillome koaguliert, im April 1963 zeigte sich kein Rezidiv, jedoch bestanden starke dysurische Beschwerden. Im Februar 1964 wur-

de der Kranke bei uns eingewiesen. Das transurethral von einem Rezidiv entnommene Gewebe ergab histologisch ein Plattenepithel-Ca.
Zusammengefaßt ergab sich also 7mal bei insgesamt 128 Fällen eine histologische Transformation, dies entspricht 6 %.

Karzinome

Beim papillären Karzinom (p-Ca) kann man anfangs noch Zotten unterscheiden. Dadurch ergeben sich manchmal Schwierigkeiten, es vom breitbasigen Papillom zu differenzieren. In seinem Wachstum bleibt das p-Ca relativ lange auf die oberste Wandschicht beschränkt.

Das Übergangsepithelkarzinom (Ü-Ca) läßt keine papillären Formen mehr erkennen, es neigt zum Übergreifen auf tiefere Wandschichten.

Das Plattenepithelkarzinom (P-Ca) zählt zu den bösartigsten Tumoren, die der Menschliche Körper hervorbringen kann. Dabei nimmt das der Blase eine Sonderstellung ein, weil es noch therapieresistenter ist als das Plattenepithel-Ca anderer Organe. Sein Wachstum vollzieht sich außerordentlich rasch mit wandwärts gerichteter Infiltration. Frühzeitig treten Ulcera auf, deren Ränder blumenkohlartig exophytisch hervortreten. Die entstehenden Blutungen können bei Arrosion größerer Gefäße lebensbedrohlichen Charakter annehmen. Die submucöse Infiltration führt zu einer radiär zum Ulcus ziehenden Fältelung der Schleimhaut. Bei Sitz des Tumors im Bereich der Ostien können die Nieren in Mitleidenschaft gezogen werden (Hydronephrose, aufsteigende Infektion).

Metastasierung:

Die tieferen Schichten der Blase sind reicher an Lymphbahnen und größeren Blutgefäßen, daher steigt mit zunehmender Infiltration die Gefahr der Metastasierung (163). Sie kann allerdings auch bei oberflächlichen Stadien frühzeitig einsetzen (234). JEWETT (162) beobachtet bei 107 Autopsien im Stadium A 0 %, Stad. B 13 %, Stad. C 74 % Metastasen.

Lymphogen werden die para- und praevesikalen Drüsen zuerst erfaßt, dann die Lymphknoten entlang der großen Gefäße. Hämatogen geschieht die Metastasierung über die Pfortader in die Leber und von dort über die Lungen in den großen Kreislauf oder aber über die Vv. iliacae oder vertebrales.
MAYOR (225) fand bei Sektionen von Blasen-Ca in 50 % Metastasen, davon 80 % perivesikale LK, Fernmetastasen in 33 %, meist über die Vena porta, danach über v. ilica und vertebralis. Osteolytische und osteoplastische Veränderungen, vor allem der Beckenknochen und Wirbelkörper, beobachtet HOFFMANN (152) in ca. 20 %. DRURY, PALMER und HIGHMAN (96) entdeckten in 42 % Wirbelmetastasen. Eine Untersuchung und Zusammenstellung von FETTER und Mitarbeiter (105) ergab folgende Aufteilung:

Autoren	Fälle	Sitz der Metastasen in % der Fälle											
		Lymphknoten	Leber	Lunge	Knochen	Adrenal	Nieren	Haut	Prostata	Milz	Eingeweide	Pankreas	Herz
FETTER u. Mitarb.	39	51	13	40	37	12	6	2	2	2	12	2	8
COLSTON u. LEADBETTER (78)	55	40	42	29	18	5	4						
Ca-Registry (79)	72	12	9	15	47			2					
SMITH (326)	15	32	7	7	13								
SPOONER (322)	49	69	28	18	2	8	2			2		2	2

Lokalisation der Primärtumoren:

Nach JEWETT und STANTON (165) gibt es 3 charakteristische Arten der lokalen Invasion:

1. als praktisch kompakte Masse (70 %),
2. als fingerförmige Ausläufer, die häufig als isolierte Massen angesehen werden (27 %),
3. als intramurale Lymphmetastasen, die in mehr oder weniger senkrechter Richtung zur Mucosa verlaufen (3 %).

Sie gewannen Ihre Ergebnisse durch sorgfältige Mikrosektion nach Cystektomien. SIMON, CORDONNIER und SNODGRASS (319) stellten bei ebensolchen Untersuchungen von 38 Blasen in 9 Fällen (= 24 %) eine Invasion der Lymphkanäle in unmittelbarer Tu-Nähe fest; proliferierende Mukosaveränderungen, wie atypische Hyperplasien, Brunn'sche Nester und Cystitis cystica wurden in 89 % gefunden. AUSTEN und FRIEDELL (10) untersuchten 12 Blasen. In 4 Fällen fand sich ein Ca in situ weit entfernt von der Primärläsion und nur schwer zu entdecken; 2mal im Ureterende weit vom Primärsitz entfernt. Die Lymphkanäle waren 7mal in unmittelbarer Tumorumgebung infiltriert, nur einmal in 3 cm Entfernung. Die Blutgefäße waren in 5 Fällen betroffen, davon einmal perivesikal.

Sitz und Ausdehnung der Primärtumoren:

Wir fanden:

Trigonum	32 %
Seitenwände	34 %
Boden	12 %

Hinterwand	10 %
Dach	7 %
Vorderwand	5 %

69 % der Papillome traten singulär auf, davon 43 % unter Kirschgröße, 26 % waren größer. In 20 % traten multiple Papillome auf, in 11 % handelte es sich primär um eine Papillomatose. Die Karzinome traten in 24 % singulär auf, 7 % kleiner als kirschgroß, 17 % bis walnußgroß. In 76 % war das Tumorwachstum primär von ausgedehntem Charakter.

Seltene Blasentumoren

Adeno Carcinom

Ca. 0,5 bis 1 % aller Blasentumoren sind Adenokarzinome (88, 236, 376). Sie sind vorwiegend am Blasenscheitel lokalisiert (355), können aber auch an allen anderen Stellen angetroffen werden (4), teilweise vergesellschaftet mit Karzinomen anderen Typs (368, 369). Selten führt im Urin enthaltener Schleim zu ihrer Entdeckung. Über die Art ihrer Entstehung gibt es verschiedene Theorien:

1. Embryonale Reste, deren Ursprung im Urachus liegt. SWERNIE, SOLOMON und RAYOS (330) führen 72 Fälle der Literatur und 2 eigene an, in denen Urachusreste gefunden werden konnten.
2. Einschluß intestinaler Epithelien. Da Blase und Darm eine gemeinsame Entwicklung durchmachen und sich die Abtrennung des Urogenitalsinus erst spät vollzieht, können aus diesen embryonalen Stadien Zellen verschleppt werden (80).
3. Die anatomische Theorie plädiert für die Entartung normalerweise vorkommender glandulärer Zellen (80), über deren Vorhandensein auch FOOT (111), EMMETT und McDONALD (101) in anderem Zusammenhang berichten.
4. Viel zitiert ist der Einfluß entzündlicher Veränderungen; aus einer Leukoplakie, aus sog. Brunn'schen Zellhaufen kann sich eine Cystitis glandularis und Cystitis cystica entwickeln, die über eine Metaplasie zur Entstehung eines Adenokarzinoms führen kann (260, 261, 296, 316). Diese Vermutung konnte durch exakt beobachtete Fälle mehrfach bewiesen werden. So berichten u. a. KITTREDGE, COLLETT und MORGAN (177) über gemeinsames Vorkommen von Cystitis glandularis und Adeno-Ca, ebenso IMMERGUT und COTTER (160).

SHAW, GISLASON und IMBRIGLIA (316) konnten bei einer 41-jährigen Kranken, die mit Blasenbeschwerden eingeliefert wurde, histologisch eine Cystitis glandularis feststellen. Sie führten eine Teilresektion durch. Bei mehrfachen Kontrollen bestätigte die abermals entnommene Histologie den Primärbefund. 5 Jahre und 1 Monat nach der ersten Untersuchung zeigte sich eine Umwandlung in ein

Adeno-Ca.

Adenome

Sie entwickeln sich ebenfalls vorwiegend aus einer Cystitis cystica oder glandularis. In ihnen können Elemente von Nierenkanälchen enthalten sein (138, 327).

Fibrome, Fibroadenome

Sie liegen meist am Blasenausgang. Wahrscheinlich handelt es sich um Wucherungen prostatischen Gewebes (327).

Neurofibrome

Bisher sind ca. 41 Fälle in der Literatur beschrieben worden (350). POTTER (270) fand bei 20 000 Autopsien von Kindern unter einem Jahr nur ein Neurinom.

Myome, Leiomyome

Histologisch gutartig, intra- wie perivesikal vorkommend, oft wie ein Uterusmyom der Blase aufsitzend (47, 327).

Cysten

Sehr selten, können papillär wie adenomatöse Elemente enthalten (327).

Divertikel - Karzinome - Sarkome

MÜLLER (247) fand bei 4576 Obduktionen 59 Blasendivertikel (1,3 %), 2mal war es dabei zu karzinomatöser Entartung gekommen (3,4 %). - Durch die lange Retention in den Divertikeln können Harnnoxen dort besonders leicht ihre schädigende Wirkung entfalten.

Die Symptomatik ist uncharakteristisch. Die für größere Divertikel typische 2-malige Miktion fehlt meistens (277). Hauptsymptom ist die Hämaturie 80 - 90 % (327), daneben kommen alle anderen für BT typischen Symptome vor (153). Eine für ein Divertikel typische 2-malige Miktion, die sich spontan zurückbildet, kann höchst suspekt sein (302). Neben Karzinomen können Sarkome (363) und andere Tumoren gleichzeitig angetroffen werden (172).

Als Therapie eignet sich besonders die Teilresektion der Blase mit anschließender Bestrahlung (22).

Ich möchte in diesem Zusammenhang über einen 65-jährigen Kranken berichten, der seit 5 Monaten an ständig wiederkehrender Hämaturie und einer stündlichen Miktion litt. Er wurde in schlechtem Allgemeinzustand aufgenommen. Bei der Untersuchung ließ sich ein apfelgroßer, bis zur Beckenwand reichender, kaum beweglicher Tumor tasten, der sich als Blasendivertikelkarzinom herausstellte. Es bestand eine erhebliche Einflußstauung rechts. Histologisch ergab sich ein Plattenepithelkarzinom. Die Beckenangiographie und Lymphangiographie zeigten entsprechende Befunde. Dem Kranken wurde eine Ureterosigmoidostomie mit anschließender Bestrahlung vorgeschlagen, was von ihm abgelehnt wurde. Im Rieder -In-

stitut wurden 6000 r mit der Tele-Kobalt-Einheit appliziert. 3 1/2 Monate später kam der Kranke in stark reduziertem AZ zur Nachuntersuchung. Er litt unter stärksten cystitischen Beschwerden. Bei der Cystoskopie betrug die Blasenkapazität etwa 40 ccm. An der rechten Blasenwand fand sich ein großer nekrotischer Tumor. Der Kranke widersetzte sich auch weiterhin jeder chirurgischen Maßnahme und kam 2 Monate später ad exitum.

Sarkome

Ihr Anteil an den Blasentumoren beträgt ca. 0,25 - 0,5 % (118, 249). Vorwiegend handelt es sich um Myosarkome, doch wird vereinzelt auch über osteogene Sarkome berichtet (252, 258). Sie können in jeder Altersklasse auftreten. Jedoch gibt es zwei Maxima nämlich in der Jugend und im 5. - 7. Lebensjahrzehnt. Ihr rasches Wachstum bleibt relativ lange auf die Blase beschränkt, greift zuerst auf das benachbarte Gewebe über und führt erst spät zu Fernmetastasen. Die Hauptsymptome sind Miktionsbeschwerden und Makrohämaturie (337, 349). Eine ausgedehnte Teilresektion oder Cystektomie bietet die besten Heilungschancen. Die Strahlensensibilität ist gering, jedoch kann man mit der Supervolttherapie gewisse Erfolge erzielen.
McCREA und POST (226) berichten über 228 Fälle - Alter 3 Tage bis 82 Jahre. Nur 7 Patienten erreichten die 5-Jahresgrenze. 50 % starben innerhalb des ersten Jahres. BUTLER und ROSENBERG (68) berichten über einen 6-jährigen Jungen mit Symptomen,die an einen appendicitischen Abszeß erinnerten. 3 Monate später kam er an einem Rez-Tu ad exitum.

Rhabdomyosarkome

Andere Bezeichnungen dafür lauten: Sarcoma botryoides, Myomyxosarkom, Myxom (215). 60 % der Eingewiesenen sind Jugendliche unter 2 Jahren (193), doch können derartige Tumoren auch bei 53- und 70-Jährigen vorkommen (146). Der angeblich älteste Kranke war 90 Jahre alt (169).

Die Entstehungsursache muß man bei dieser Krankheit in der Embryonalzeit suchen. Embryonale Zellen des Müller'schen und Wolff'schen Ganges, die dem Mesenchym der Urogenitalleiste entstammen, werden für die Tumorentstehung verantwortlich gemacht (34, 136, 193, 338, 364). Daneben wird als Ursache die Versprengung rhybdomyomer Zellen, wie sie normalerweise in der quergestreiften Muskulatur vorkommen, z.B. Diaphragma urogenitale, Prostatakapsel, Henle'scher Sphinkter, diskutiert (193). Die diagnostischen Merkmale sind Hämaturie, Obstruktion, Infektion, zunehmende Miktionsstörungen von der Inkontinenz bis zur völligen Retention. Ein klinisch wertvolles Zeichen ist der suprapubische Tumor, der nach Einlegen eines Katheders nicht verschwindet.

Der Metastasierung und vor allem der Neigung zu Rezidiven wegen ist die Cystektomie die Therapie der Wahl (74, 215, 220, 259, 321).

Teratome

Ihre Entstehung erfolgt wahrscheinlich bereits in der Phase der Blastula (191), daher können hier alle Keimblattanteile zu finden sein (147). Die Lokalisation eines Teratoms in der Blase ist relativ selten.

RAMAKRISHNAN, VEDACHALAM und SOUNDARAPANDIAN (276) berichten über einen 6 Tage alten Buben. Der Tumor maß 5 x 5 cm im Durchmesser und hatte zu einer rektovesikalen Fistel geführt. Die Heilungschancen sind bei Teratomen der Blase ungünstig.

Maligne Lymphome

Andere Bezeichnungen lauten follikuläres Lymphom, Lymphoblastom (16), Lymphosarkom (48, 264), Lymphogranulom, Lymphogranulomatose, Retikulum-Zell-Sarkom (269), M. Hodgkin oder M. Sternberg (192, 267). Etwa 36 Fälle sind in der Literatur bisher beschrieben worden (269). Histologisch findet man Lymphozyten, Lymphoblasten, Retikulumzellen, Plasmazellen, eosinophile Leukozyten und sog. Sternberg'sche Riesenzellen (33). Bei lokalem Befall kann die chirurgische Exstirpation erfolgen. In den meisten Fällen erweist sich die Bestrahlung als günstigste Therapie. Daneben bewähren sich auch cytostatische Substanzen wie Stickstofflost, TEM, Leukeran, Endoxan, Trenimon u. a. (33, 48, 269).

Phäochromocytom

Bisher sind in der Literatur ca. 11 Fälle mitgeteilt worden. Über das erste Phäochromocytom der Blase wurde von ZIMMERMANN, BIRON und McMAHON (382) berichtet. Ihre Entstehung stellt man sich aus Resten chromaffiner Zellen des Plexus sympaticus vor (332). Gewöhnlich kommt chromaffines Gewebe in Sympaticusganglien, dem Aortenkörper, dem Zuckerkandl'schen Organ und der adrenalen Medulla vor (103). Hauptsymptome sind Makrohämaturie, paroxysmale oder konstante Hypertonie, Herzklopfen, profuse Perspiration, Blässe des Gesichtes und der Hände sowie Kopfschmerzen (30, 209, 273, 286, 310, 320). Die Beschwerden treten meist kurz nach der Miktion auf. Man kann dabei im Harn Adrenalin und Noradrenalin nachweisen. LUMB und GRESHAM (209) stellten in einer 74 g schweren Geschwulst 2,3 mg Adrenalin und Noradrenalin pro g fest. Nach sorgfältiger Exstirpation dieser benignen Geschwulst verschwinden die Beschwerden. Allerdings sind Rezidive gar nicht selten.

Amyloidosis

Die primäre Amyloidose kommt hauptsächlich in der Nase, den Nebenhöhlen, dem Larynx, der Trachea, den Bronchien, der Lunge, dem Urogenitaltrakt, der Haut, den natürlichen Körperöffnungen, dem Schädel, den Wirbelkörpern, dem Oberschenkel sowie in der Blase vor (175). Ihre Ätiologie ist nicht genau bekannt, doch vermutet man eine allgemeine Störung des Proteinstoffwechsels im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion als Ursache (250, 367). Hauptsymptom ist die

Makrohämaturie. Cystoskopisch kann es zur Verwechslung mit einem Neoplasma kommen (134). Im allgemeinen ist die transurethrale Resektion ausreichend (248).

Hämangiome

Es handelt sich um bläuliche, unregelmäßige, leicht blutende Tumoren, die auch als Naevus, Teleangiektasien und kavernöse Hämangiome bezeichnet werden (197). Ihr Wachstum geht relativ langsam ohne Metastasierung vor sich (204). Nur in einem von 41 Fällen, über die SEGAL und FINK (313) berichteten, kam es zur malignen Entartung. Rezidive wurden in 4 von 22 Fällen beobachtet. Therapeutisch können je nach Sitz und Größe chirurgische und strahlentherapeutische Verfahren angewendet werden.
Wir beobachteten den Fall eines 74-jährigen Kranken, der beim Treppensteigen eine Hämaturie bemerkte, während es im Liegen nicht dazu kam. Bei der Cystoskopie zeigte sich ein bohnengroßes, glatt begrenztes, breitbasis aufsitzendes Granulom teleangiectaticum am Blasendach, das mittels TUR entfernt wurde. Der Kranke ist nun zwei Jahre rezidivfrei.

Endometriose

Sie kann von der Blasenschleimhaut ausgehen oder vom Peritoneum her einwandern (327). Das Typische ist, daß die auftretenden Blutungen mit dem Menstruationszyklus gekoppelt sind.

Eosiniphiles Granulom

BROWN (66) führte den ersten Fall in der Literatur an. Es fragt sich, ob man diesen Fall nicht zu den Lymphomen zählen soll, bei denen ja auch eosinophile Zellen angetroffen werden können.

Malignes nicht-chromaffines Paragangliom

GLUCKSMAN und PERSINGER (125) beobachteten den angeblich ersten Fall.

Hamartom

Der erste Fall wurde von DAVIS, der zweite von MOOSE und GARVEY beobachtet (243).

Condylomata accuminata

5 % der Patienten mit Condylomen zeigen einen Befall der Harnwege (178). Meist ist jedoch nur die Urethra befallen. Therapie: radikale Exzision oder Cystektomie (196).

E. SEKUNDÄRTUMOREN DER BLASE

In vielen Fällen handelt es sich um die direkte Infiltration eines Uterus-, Vaginal-, Rectum-, Sigma-, Prostata-, Samenblasenkarzinoms oder eines Beckensarkoms. Dabei kann der Urologe anfangs getäuscht werden, wenn histologisch nur Schleimhautveränderungen gefunden werden, die einer akuten Cystitis, Cystitis cystica oder glandularis entsprechen (237).

So wie die Blasentumoren in andere Organe metastasieren, kann man auch in der Blase Metastasen anderer Organkrebse finden. KLINGER (180) fand bei 5000 Tumorautopsien 24mal Sekundärtumoren in der Blase. SHEEHAN, GREENBERG und SCOTT (317) untersuchten 21 metastatische Sekundärneoplasmen. In allen Fällen fanden sich auch noch andere Metastasen. 4mal war nur die Mukosa betroffen, 8mal auch die Muskularis, 9mal alle Schichten der Blase. Nur in 5 Fällen bestanden Beschwerden seitens des Harntraktes, 3mal Makrohämaturie, 1mal Flankenschmerz durch Ureterkompression verursacht, 1mal war eine Blasenfistel entstanden.

GANEM und BATAL (121) stellten als Primärherd metastatischer Harnblasenneoplasmen folgendes fest:

Magen	25 x
malignes Melanom	18 x
Mamma	16 x
Lunge	6 x
Rectosigmoid	3 x
Testis	2 x
Pankreas	2 x
Niere	2 x
Ovar	2 x
Zervix	1 x
Uterus	1 x
Coecum	1 x
Gallenblase	1 x

Über maligne Melanome als Sekundärtumoren der Blase wird von einigen Autoren berichtet (6, 31, 73). BARTONE (19) stellte die bisherigen 42 Fälle tabellarisch zusammen.

Dabei ergab sich als Primärherd:

Haut inklusive Vulva und Penis	25 x
Auge	6 x
Adrenalorgan	2 x
Jejunum	1 x

männl. Mamma	1 x
männl. Urethra	1 x
Ovar	1 x
prostatische Urethra	1 x
Thyreoidea	1 x
unbekannt	3 x
	42

F. BLASENTUMOREN IM KINDESALTER

Meist handelt es sich um Sarcoma botryoides (siehe dort). RUSSEL, LIPIN und GAINES (293) stellten die gutartigen Tumoren zusammen. Sie fanden in der Literatur bis 1958 2 Polypen, 2 Hämangiome, 1 Neurofibrom, 1 Fibromyxom, 1 Myom, 1 Dermoid-Tumor, 1 Tumor mit multiplen warzenähnlichen Naevi (siehe auch "Altersverteilung").

G. DIAGNOSTIK

1. Zeitpunkt der Diagnosestellung

Schon in der Einleitung wird auf den Wert der frühestmöglichen Diagnosestellung hingewiesen. Dies gilt für alle bösartigen Gewächse und in besonderem Maße auch für die Blasentumoren.
Wenn man die Literatur durchsieht, ist es in manchen Fällen erschütternd, wieviel Zeit teilweise nach dem Auftreten der ersten Symptome und dem Aufsuchen des Arztes ungenutzt verstreicht, z.B. bei MORIN, HEMMINGER (244):

1 Woche	17 x
1 Monat	32 x
6 Monate	41 x
1 Jahr	27 x
mehr als 1 Jahr	27 x

OBMANN (255) bei 88 eingelieferten Patienten:

1 x	17 Jahre
2 x	15 Jahre
3 x	2 Jahre
vielfach mehr als	1 Jahr.

76,5 % kamen für die erfolgreiche Behandlung ihres Blasenkarzinoms zu spät.

TOPOL und CHODOUNSKY (341) geben als Durchschnitt 24 Monate an (4 Wochen bis 17 Jahre).
Die pessimistische Feststellung, die BOEMINGHAUS (42) treffen mußte, ist daher kaum verwunderlich: 70 % der Kranken sind bereits zum Zeitpunkt der Einlieferung bzw. der ersten diagnostischen Klärung hinsichtlich einer definitiven Ca-Heilung inoperabel. Bei weiteren 20 % sind die Aussichten mehr oder weniger ungewiß, 10 % haben berechtigte Heilungsaussichten.

Unsere eigene Auswertung ergab:
Durchschnittlich vergingen 5 1/2 Monate zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und dem Aufsuchen des geeigneten Facharztes.
Bei der Aufschlüsselung von 79 Fällen ergibt sich folgende Zeittabelle:

Zeit	Fälle
innerhalb von Tagen	9
innerhalb von 2 Wochen	5
innerhalb von 4 Wochen	10
nach mehr als 1 Monat	4
nach mehr als 2 Monaten	10
nach mehr als 3 Monaten	3
nach mehr als 4 Monaten	2
nach mehr als 5 Monaten	1
nach mehr als 6 Monaten	9
nach mehr als 7 Monaten	2
nach mehr als 8 Monaten	1
nach mehr als 9 Monaten	1
nach mehr als 10 Monaten	1
nach mehr als 1 Jahr	12
nach mehr als 1 1/2 Jahren	4
nach mehr als 2 Jahren	4
nach mehr als 2 1/2 Jahren	1

2. Anamnese, Symptomatik

Die Hämaturie ist das häufigste Primärsymptom der Blasentumoren. Sie kommt meist wie aus heiterem Himmel, hält kurze Zeit an und verschwindet genauso plötzlich wieder. Am Anfang tritt sie ohne äußeren Anlaß auf, später können körperliche Anstrengungen, Störungen der Verdauung usw. auslösend wirken. Dauer und Stärke sind sehr unterschiedlich, ebenso das zeitliche Zwischenintervall. Je weiter das Tu-Wachstum voranschreitet, desto häufiger treten Perioden der Hämaturie auf und desto länger dauern sie jeweils. Ein weiteres wichtiges Symptom sind die verschiedenen Störungen der Miktion. Sehr starke Blutungen können cystitische Beschwerden (vor allem bei Hinzutreten einer Infektion) verursachen. Größere Koagel, losgelöste Tumorteile und mit der Basis noch zusammenhängende Gewebeteile (z.B. ein gestieltes Papillom) führen zu einer plötzlichen Unterbrechung des Harnstrahles oder zu einer Blasentamponade. Teilweise sind Tenesmen die Folge.

Starke Wucherungen der Gewächse bedingen eine Raumbeengung und damit einen Kapazitätsverlust der Blase, wodurch die Miktionsfrequenz gesteigert wird. Eine Reizung entsprechender Nerven kann zur Auflösung mit beitragen. Schließlich tritt

ständiger Harndrang (Pollakisurie) oder freiwilliges Harntröpfeln (Überlaufblase) auf.

Die Verlegung der Ostien durch eine entsprechende Tu-Lokalisierung oder Tu-Infiltration kann Harnleiter- und Nierenkoliken hervorrufen. Dauernde Einengung oder Verschluß des Ostiums hat eine Hydronephrose bzw. einen Funktionsausfall der betreffenden Niere zur Folge.

In allen Stadien können Schmerzen zum Krankheitsbild hinzutreten. Sie gehen vom leichten Brennen während des Wasserlassens bis zu ständigen, heftigen, miktionsunabhängigen Schmerzen. Sie sind nicht obligatorisch, denn auch weit fortgeschrittene Zustände können schmerzfrei verlaufen. Ausgelöst werden sie durch hinzutretende Infektionen, die eine Ulcerierung nekrotischer Tumoranteile begünstigen, die bis zum jauchigen Zerfall führen kann. Tiefgehende Infiltration und Metastasen führen durch Reizung entsprechender Nervenpartien ebenfalls zu Schmerzen.

Die schmerzlose Hämaturie und Miktionsstörungen geben, vor allem jenseits des 50. Lebensjahres, Anlaß zur Verdachtsdiagnose eines BT. Alle weiteren Symptome sind vielfach Zeichen eines bereits weiter fortgeschrittenen Wachstums.

In einer Aufstellung unserer eigenen Fälle ergab sich bei 95 Patienten folgendes Bild der Primärsymptome:

	Pap.	p-Ca	Ü-Ca	P-Ca	Ca %
Hämaturie	27 (76 %)	7	9	9	41,0 %
dysurische Beschwerden	3 (9 %)		1	3	6,6 %
Häm. + " "	1 (3 %)	1	1		3,3 %
" Brennen, Schmerzen beim Wasserlassen		1	2	3	9,8 %
Häm. ständ. Schm. i. Blasenber.		1	3	3	11,5 %
" " " " " + Gewichtsabnahme				3	4,9 %
Häm., akute Harnsperre			2		3,3 %
Häm., Pollakisurie			1	1	3,3 %

	Pap.	p-Ca	Ü-Ca	P-Ca	Ca %
Pollakisurie	1 (3 %)				
Cystitis, rapide Gew. abnahm.		1			1,6 %
Häm., Pollakisurie, Schmerzen	1 (3 %)		1	3	6,6 %
Schmerzen in der LWS		1			1,6 %
Nierenkolik	2 (6 %)		1		1,6 %
sandiger Bodensatz i. Ur.				1	1,6 %
Kreuz- und Symphysenschm.			1		1,6 %

In manchen Fällen spielen urologische Begleiterscheinungen mit eine Rolle bei der Entstehung des Krankheitsbildes. So begünstigen vor allem Abflußverhinderungen die Entstehung des BT. Wenn wir davon ausgehen, daß in der Hauptsache chemische Noxen die Induktoren der Gewebswucherung sind, so erlaubt eine Resthamnbildung deren ständige Einwirkung auf die Mukosa, wodurch ihr ständiger Spiegel in der Blase signifikant erhöht ist.

Bei den Papillomen stellten wir in ca. 54 % ein zusätzliches Prostataadenom fest, in 2,7 % ein Prostata-Ca; bei den Karzinomen in 58 % ein Adenom, in 9 % ein Prostata-Ca.

Eine Aufstellung von MORIN und HEMMINGER (244) von 109 männlichen Patienten zeigt in 41 % urologische Begleiterscheinungen:

29 x Prostataadenom
5 x schwere Urethralstrikturen
4 x Blasenhalsobstruktionen
7 x Prostata-Ca.

3. Urinuntersuchungen

Sie muß grundsätzlich bei jedem urologischen Patienten vorgenommen werden. Die Technik ist so einfach, daß sie in jedem Labor durchgeführt werden kann. Das Auffinden von Erythrozyten in einem makroskopisch unverfärbten Urin erheischt

komplette urologische Durchuntersuchung.
Schon seit langer Zeit wird versucht, die im Schleudersatz des Harns aufgefundenen Schleimhautzellen genau auszuwerten, ähnlich wie es bei den Scheidenabstrichen praktiziert wird. So nahmen MELAMED, KOSS, RICCI und WHITMORE (233) eine generelle Urinuntersuchung von 285 Arbeitern einer Farbenfabrik vor. Bei Anfärbung nach Papanicolaou konnten sie 31mal an Hand des cytologischen Bildes einen BT feststellen und später bestätigen. SCHULTE, C. D. KING, E. B. KING, McDONALD und JASSIE (306) führen die einfache Färbung mit Methylenblau durch. - Maligne Zellen erweisen sich als größer und die Kern-Plasmarelation ist zugunsten des Kerns verschoben, der in seinen Konturen oft ungenau und wellig gezeichnet scheint. Die Nuclei sind dunkler gefärbt als normal und oft fleckig, unregelmäßig gemustert. - Die Methylenblau-Methode ist bedeutend einfacher als die nach Papanicolaou und kann in jedem Labor vorgenommen werden. Die Genauigkeit beider Verfahren läßt noch zu wünschen übrig und die Beurteilung erweist sich als schwierig. Bei Ausbau der Technik wird es eines Tages vielleicht möglich sein, Malignome in einem frühen, noch asymptomatischen Stadium zu überprüfen, ohne ständig Kontrollcystoskopien (199) durchführen zu müssen

4. Ausscheidungsurogramm

Das Urogramm ist das wichtigste Diagnostikum hinsichtlich eingetretener Komplikationen am Ureter, Nierenbecken und den Nieren selbst (148). Sobald sich eine Sekundärschädigung der oberen Harnwege zeigt, muß mit einer tiefgehenden Infiltration gerechnet werden (166). FIDENZONI und PRESUTTI (106) untersuchten 180 Patienten. Sie fanden in 42 % der Fälle erhöhte Rest-N-Werte. Bei gutartigen Papillomen war das Urogramm stets unauffällig, bei malignen Tumoren waren in 77 % Läsionen, in 40 % sogar beidseitig nachweisbar.

Bei einer Einteilung nach Histologie und Stadium unseres Materials ergab sich folgende Tabelle der aufgetretenen Nierenschäden, die bei Einweisung in die Klinik bestanden (89 Fälle):

	Pap.	p-Ca	Ü-Ca	P-Ca	Ca insges.
o. B.	25x(92,5%)	6xA/2xB/1xC	3xA/5xB 1xC	4xA/5xB 3xD	30x(48,4%)
eins. flaue Aussch.			1xC	2xB	3x(4,8%)
praeves. Stau eins.			1xB	1xB	2x(3,2%)
" " bds.		1xC			1x(1,6%)
Hydronephrose eins.	2x(7,5%)	1xB	1xB/1xD	1xB/1xC	5x(8,1%)
" bds.			1xB	1xC	2x(3,2%)
Niere stumm		1xB/1xD	1xB/1xD	4xB/1xC 4xD	13x(21,0%)
Stauung, Pyelonephr. droh. Urämie		1xB		1xD	2x(3,2%)
Urämie		2xD	1xD	1xC	4x(6,5%)
	27 (100 %)				62 (100 %)

Beispiel: 3xB - 3 Kranke mit Stadium B (nach MARSHALL)

5. Palpation

Der speziellen Tumorpalpation soll eine allgemeine körperliche Untersuchung vorausgehen. Vielfach wird die Palpation der Blase in tiefer Narkose verlangt (253). Es fragt sich, wie exakt die Angaben sind, die man dabei erhalten kann. GALLEHER, YOUNG, BEYER, BLOEDORN und DOW (120) führten genaue Untersuchungen nach Cystektomien bzw. Teilresektionen durch und verglichen sie mit den vorherigen Tastbefunden. Zweimal tasteten sie eine Induration bei histologischem A-Befund (Stadien nach MARSHALL), die genaue postoperative Untersuchung ergab Stadium B, der Tastbefund war also richtig. Einmal bimanueller Tastbefund A-Segmentuntersuchung ergab C; 8mal B getastet - postop. C. Die feinen Unterschiede sind also kaum dabei festzustellen, wohl aber kann eine genaue Palpation durch die Bauchdecke und eine rektale bzw. vaginale Untersuchung Auskunft darüber geben, ob eine Tumorinfiltration vorliegt. Starre und Beweglich-

keit der Blase und der Zustand der anderen Beckenorgane sind wichtige Kriterien.

6. Cystoskopie und Biopsie

Sie stellen die endgültige Diagnose. Papillome zeigen reichhaltige Gefäßzeichnungen und Verästelungen, teilweise sind sie gestielt. Karzinome wirken plumper, sind weniger verästelt und ihre Begrenzungen sind unscharf. Oft ist die Schleimhaut der nächsten Umgebung gerötet und ödematös geschwollen. Möglichst früh sollte durch Entnahme von Gewebsproben versucht werden, eine genaue histologische Diagnose zu stellen. Man wird dabei aus mehreren Regionen Gewebe entnehmen, da bei beginnender Entartung die Randzone noch benignes Material aufweisen kann, während das Zentrum bereits deutlich maligne ist. Einen Ausbau der Technik der Cystoskopie versuchten WHITMORE jr., BUSH und ESQUIVEL (372), indem sie den Kranken 250 mg Tetracyclin per os alle 6 Stunden für 2 - 6 Tage zuführten. Sie benutzten dabei ein eigens entwickeltes Spezialinstrument mit einer Quarzfadenlampe. Bei 6 Patienten wurden insgesamt 9 Karzinome - 5 infiltrierende und 4 oberflächliche - an ihrer Ultravioletttfluoreszenz erkannt (und später histologisch bestätigt), die in gewöhnlichem Licht nicht aufgefallen waren. Von 17 bei der Cystoskopie makroskopisch erkannten Karzinomen zeigten jedoch nur 13 eine eindeutige, 2 eine fragliche und 2 weitere gar keine Fluoreszenz. 2mal fanden sich fluoreszierende Blasenabschnitte, die histologisch einwandfrei blieben. Die UV-Lichtausdehnung der Tumoren stimmte zudem mit ihrer wirklichen Größe nicht genau überein.

7. Labor

Eine spezielle Labordiagnostik des Blasentumors besteht nicht (ausgenommen Harnsedimentuntersuchungen).
Eine Erhöhung von Rest-N und Kreatinin als Hinweis auf Nierenschäden fand sich bei den Papillomen nur in wenigen Fällen (Erhöhung geringfügig). Bei den Pap. Ca zeigte sich in 45 % eine Erhöhung, bei den Ü-Ca in über 50 % und bei den Plattenep. Ca in ca. 60 %.
Ein besonders feiner Indikator für ein bestehendes Krankheitsgeschehen ist die BKS. Sie war bei den Papillomen in 60 % erhöht (meist jedoch nur gering), bei den Pap. Ca in 70 %, bei den Ü-Ca in 80 %, bei den Plattenep. Ca in praktisch 100 %.

8. Röntgen des Thorax

Bei der Vornahme des Urogramms sollte anschließend eine Thoraxaufnahme angefertigt werden, um eventuelle Thoraxmetastasen feststellen zu können.

9. Lymphangiographie

Aus der indirekten Lymphangiographie, bei der das Kontrastmittel, das auf dem Lymphweg ausgeschieden wird, subkutan injiziert wurde, hat sich die heute allgemein angewendete direkte Methode entwickelt, die auf KINMONTH und TAYLOR zurückgeht (262, 331). Blaugrüner Farbstoff wird in den Fußrücken injiziert, wo sich alsbald blaugrüne Linien darstellen, deren Verlauf den Lymphbahnen entspricht. Diese kann man dann freipräparieren und in sie hinein das eigentliche Kontrastmittel eingeben (112). Die Lymphangiographie ist eine gute Methode, um Auskunft über bestehende Metastasen im retroperitonealen Raum zu erlangen (92). Die Interpretation ist jedoch nicht ganz leicht. Das Fehlen von Anfärbungen kann auf einen malignen Prozeß hinweisen, kann aber auch eine anatomische Normvariante sein (370). Bis jetzt beklagten sich die Chirurgen, daß bei der Lymphadenektomie nur die Lymphographie zur Verfügung stehe, die Lymphknoten aber nicht im Operationsfeld besonders gekennzeichnet seien. Eine neue Methode, die sog. farbige Lymphangiographie, versucht diesen Mangel zu beheben (62, 112, 280, 315). Als Kontrastmittel wird Ätiodol verwendet (ein Äthylester des Mohnsamenöls, das 37 % Jod enthält), dazu wird ein gewisser Prozentsatz Chlorophyll gegeben. Die Lymphknoten färben sich lebhaft grün an, wobei diese Kennzeichnung bis zu 6 Wochen anhalten kann (315). Um diese und ähnliche Anfärbetechniken routinemäßig anzuwenden, müssen jedoch noch größere Erfahrungen gesammelt werden. SEITZMANN und Mitarbeiter (314, 315) regen an, einen Teil des Jods durch Jod 131 zu ersetzen. Das radioaktive Jod 131 könnte mit dem Lymphstrom ausgeschwemmte Krebszellen zerstören. Die Zerstörung von intralymphatischen Metastasen vor der Lymphadenektomie hätte 2 Vorteile:

1. die Ausstreuung weiterer Metastasen während der chirurgischen Manipulation würde vermindert oder vermieden werden.
2. Wenn ein Lymphknoten übersehen wurde, dann erhielte er weniger virulente Zellen.

Jedoch muß man Realist genug sein, um einzusehen, daß jeder mit Äthiodol verabreichte Farbstoff an einer größeren Tumormasse vorbeigehen kann und eine Lymphknoten, der völlig tumorös ist, nicht durchdringt. Diese Methode hätte also ihren größten Wert dann, wenn erst mikroskopische Metastasen vorhanden sind.

10. Szintigraphie

Sie kann zur Aufdeckung renaler Schäden, pelviner bzw. retroperitonealer Metastasen benutzt werden. Lebermetastasen sind allein durch Szintigraphie zu erfassen (377). Die szintigraphische Darstellung ist allerdings meist recht flau.

11. Arteriographie

Der tangentiale Überblick des tumorbefallenen Gebietes, den man mit dieser Methode erhält, gibt gute Auskunft über Dichte und Tiefeninfiltration (303). Darüber hinaus erlaubt eine gewisse Anfärbung und charakteristische Zeichnung der Gefäße in der späten Kapillarphase eine präoperative Schätzung der histologischen Differentiation. Die Tumormasse selbst wird positiv demonstriert. Diesen Vorteil findet man bei keiner anderen Manipulation wie etwa der perivesikalen Luftinjektion oder Kontrastmitteldarstellung des perivesikalen Venensystems (189), da bei diesen Methoden die Diagnose aus einem gewissen Displacement der normalen Struktur gestellt wird.

Die oberen, mittleren und unteren Blasenarterien, die von der hypogastrischen Gruppe ausgehen, werden am besten durch direkte Punktion der Arteria hypogastrica oder gleichzeitige Überfluten der beiden Arteriae ilicae von der Höhe der Bifurkation aus demonstriert. Dazu w die Femoralis punktiert und ein SELDINGER-Katheder eingeschoben. Günstig ist natürlich das Filmen der anschließenden Kontrastmittelinjektion. Besteht eine zusätzliche Entzündung, so kann es zu Mißdeutungen des Infiltrationsgrades kommen. In Anbetracht des meist hohen Alters der Kranken muß man auf arteriosklerotische Veränderungen gefaßt sein. In diesen Fällen führt ein zu forsches Vorgehen zu Ablösungen arteriosklerotischer Plaques und damit zu Embolien.

12. Spezielle röntgenologische Darstellung der Blase

Es gibt im Prinzip zwei Methoden die Harnblase röntgenologisch darzustellen: Bei der ersten wird perivesikal Sauerstoff, Stickstoff, Kohlendioxyd oder eine Kombination dieser Gase durch Kanülen suprapubisch oder paracoccygeal insuffliert. Die Blase selbst wird ebenfalls mit Gas angefüllt (18, 221, 263, 323). Die Gasmenge und die Technik sind je nach Autor verschieden. Bei der sog. Doppelkontrastmethode werden in die Blase außer Gas auch noch geringe Kontrastmittelmengen (z. B. Dionosil) eingebracht (17, 124, 171, 207). Der Kranke wird anschließend in verschiedenen Ebenen gelagert. Aus dem Verhalten des Kontrastmittels und den sich ergebenden Schleimhautsilhouetten können wichtige Angaben gewonnen werden (132, 154). Diese Methode eignet sich gut für Meß- und Lokalisationsaufnahmen, wie sie die Strahlentherapeuten für die Einstellung ihrer Apparate zur anschließenden Bestrahlung benötigen.

13. Spezielle Enzyme in der Diagnostik

Die Messung der im Kapitel "Ätiologie" beim fehlgesteuerten Try-Stoffwechsel angeführten Stoffwechselmetaboliten und katalytischen Enzyme ist für die Praxis noch bedeutungslos und vorerst nur von wissenschaftlichem Interesse. KERN

und WEBSTER jr. (173) führten Messungen der Laktodehydrogenase auf kalorimetrischem Weg, verbunden mit einer Zelldiagnostik des Sediments, durch und berichten über günstige Ergebnisse.

14. Tumorzellen im strömenden Blut

Welche Faktoren im einzelnen das Schicksal von Tumorzellen im strömenden Blut beeinflussen, ist nicht genau erforscht. Von Bedeutung sind kreislaufmechanische Faktoren. Noch wichtiger als die mechanische Strömungsverlangsamung dürfte eine Organdisposition sein, wobei manche Organe unbeeinflußt passiert werden, andere die Tumorzellen zerstören und wieder andere günstige Ansiedlungsbedingungen besitzen (324).
Ob eine Tumorzelle sofort angeht, oder ob es möglich ist, daß sie längere Zeit in einem Organ schlummert und erst durch stimulierende Faktoren zur Vermehrung angeregt wird, bedarf noch weiterer Klärung (82). MOORE, TOWNSEND, PALMER und SIGMAN untersuchten 124 Patienten mit gesicherten malignen Tumoren (242). 44mal fanden sich als Tu-Zellen interpretierte, 18mal auf Geschwulstzellen verdächtige Elemente im strömenden Blut. Überraschenderweise ließen sich aber auch bei 15 von 49 geschwulstfreien Kontrollpatienten Zellen mit cytologischen Merkmalen der Malignität nachweisen. Diese im doppelten Blindversuch durchgeführten Untersuchungen lassen sich nur so deuten, daß nicht alle cytologisch malignen Zellen auch biologisch bösartig sein müssen. Das häufige Auffinden von Tumorzellen im strömenden Blut läßt aber wieder die Wichtigkeit erkennen, bei Tumoroperationen so früh wie möglich die entsprechenden Gefäße zu ligieren (329).

15. Radioautographie

Bei dieser Methode handelt es sich um einen photographischen Kniff, der das Messen und Lokalisieren von radioaktiven Elementen in der Zelle ermöglicht (5, 20, 333, 352, 353, 379). Es wird der milde ß-Strahler H^3 an Thymin bzw. Cytosin (beim Aufbau der DNS beteiligt) angelagert. Frisch durch Biopsie gewonnenes Gewebe wird mit Zubereitungen dieser Substanzen vermischt und für 3 - 6 Stunden im Brutschrank aufbewahrt. Nach Formalinfixierung werden histologische Schnitte hergestellt, die in eine photographische Emulsion gebracht und nach 7 Tagen sorgfältig entwickelt werden. Da der Stoffwechsel und die Teilung maligner Zellen beschleunigt ist, lagern sie stärker das radioaktiv gemachte Thymin und Cytosin in ihre Zellkerne. Die ß-Strahlung (siehe oben) führt nun zu einer stärkeren Ausscheidung von Silber aus der photographischen Lösung, wobei sich die Zellkerne verschieden stark schwarz anfärben. Dadurch wird es möglich, an Hand der Anfärbung Rückschlüsse auf den Zellstoffwechsel zu ziehen. Diese Me-

thode setzt Speziallaboratorien voraus und ist in ihren Aussagewerten wegen der Kompliziertheit der Technik noch anfällig.

VEENEMA, FINGERHUT und LATTIMER (353) führten 1965 solche Versuche durch. Bei 18 Kranken wurde eine hohe Aktivität (des Zellstoffwechsels) festgestellt: 14mal bestätigte die histologische Untersuchung die Malignität des Tumors, 4mal bestand hohe Aktivität bei wohldifferenzierten, oberflächlichen Tumoren; 2mal stellte sich dabei später eine vollkommene Resistenz gegenüber Thio-TEPA und Bestrahlung heraus (Co 60). Die übrigen 2 wurden durch TUR rezidivfrei entfernt. Es erwies sich häufig, daß Tu mit hoher Aktivität schlechter auf die Therapie (Operation, Bestrahlung, cytostatische Behandlung) ansprachen als solche mit geringer Aktivität.

16mal bestand mäßige Aktivität:

In 4 Fällen Übereinstimmung mit der Histologie, in 9 Fällen nicht. Bei diesen 16 Fällen schien Thio-TEPA oder eine Bestrahlung gerechtfertigt, da die Tumoren entweder vollkommen oder teilweise durch diese Therapie zerstört wurden und dann mittels TUR entfernt werden konnten.

5mal geringes Radioautogramm:

3mal Übereinstimmung mit der Histologie - 2mal nicht. Beim Ausbau der Technik scheint eine feinere Einstufung des biologischen Potentials der Tumoren und damit eine frühe Entscheidung über die notwendige Radikalität der Therapie möglich.

H. THERAPIE DER BLASENTUMOREN

Es bestehen mehrere wesentliche Schwierigkeiten in der Behandlung der Blasentumoren. Diese liegen:

1. in den beschränkten technischen Möglichkeiten, eine Frühdiagnose zu stellen. Beim derzeitigen Stand der Dinge liegen Reihenuntersuchungen hinsichtlich urologischer Erkrankungen, wie sie bei den Röntgenschirmbilduntersuchungen bereits stattfinden und sich bei der Vornahme prophylaktischer Scheidenabstriche einzuführen beginnen, in weiter Ferne. Es wird schwer sein, die Krankenkassen und den Staat davon zu überzeugen, daß von einem gewissen Alter ab alljährlich mindestens eine gründliche Vorsorgeuntersuchung, auch in urologischer Hinsicht, stattfinden sollte. Es wäre dadurch ohne weiteres möglich, manches Krankheitsgeschehen bereits in einem Stadium zu erfassen, in dem noch einfache Maßnahmen eine wirkungsvolle Therapie gewährleisten.

2. Das bereits mehrfach angeführte verzögerte Aufsuchen des Facharztes läßt die Kranken oftmals erst dann in ihre Hand geraten, wenn es für eine Heilung bereits zu spät ist. Hier sei noch einmal auf die Gleichgültigkeit vieler Kranker gegenüber ihrem Leiden hingewiesen, die damit durch ihre eigene Nachlässigkeit ihr Schicksal selbst bestimmen.

3. In vielen Fällen steht primär die Blasenerkrankung nicht im Vordergrund, da Harnstauung und aufsteigende Entzündungen oft zu so weitreichenden Nierenschäden mit all ihren Folgen geführt haben, so daß diese zunächst im Vordergrund stehen.

4. Auch bei Anwendung der modernsten diagnostischen Verfahren und Hilfsmittel läßt sich die definitive Ausbreitung des Neoplasmas oft erst bei der Operation feststellen und erst in diesem Augenblick kann die einzuschlagende Therapie endgültig festgelegt werden.

5. Selbst wenn Einzelheiten wie Größe, Form, Zahl, Lokalisation, Infiltration, Metastasierung und Histologie bekannt sind, wissen wir doch noch wenig um die biologische Potenz des Tumors im betreffenden Einzelfall (373).

Die Therapie der Blasentumoren stützt sich im wesentlichen auf zwei Pfeiler, die Chirurgie und die Bestrahlung, nachdem Chemotherapie bisher noch nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat. Ursprünglich stand die Chirurgie therapeutisch im Vordergrund. Erst allmählich wurde der medizinische Effekt radioaktiver Strahler nutzbar gemacht. Heute hat die Strahlentherapie ihren festen Platz in der Behandlung bösartiger Geschwülste. Welcher Weg der beste ist, muß von Fall zu Fall entschieden werden. Man kann ihn nicht nach einem Normenschema festlegen.

I. CHIRURGIE

WALLACE (361) sieht die Chirurgie unter 4 Gesichtspunkten:

a) Chirurgie der Diagnose
b) Chirurgie des Zugangs
c) palliative Chirurgie
d) Chirurgie der Erhaltung.

Man kann die verschiedenen chirurgischen Verfahren in zwei grundsätzliche unterteilen: in die transurethralen und die offenen.

1. Transurethrales Vorgehen

Die Einführung des Cystokops (Max NITZE, 1877) bedeutete in der Diagnostik einen Sprung vorwärts, da es dem Arzt jetzt möglich war, ohne blutigen Eingriff in die Blase Einblick zu gewinnen. Zur Therapie verwendet wurde die Endoskopie durch Benutzung der Hochfrequenztechnik. Dies war eine Neuerung, aber die Tumorzerstörung war in Fällen, in denen eine Infiltration vorlag, unvollkommen, da nur die obersten Wandschichten erfaßt werden konnten. Später wurde die Einlage von Radiumteilchen (BARRINGER 1915), oder der Gebrauch radiumtragender Cystoskope (YOUNG (164)) angeregt. Zweifellos konnten dadurch viele Tumoren wirkungsvoll zerstört werden, das Hauptgewicht lag aber nach wie vor auf der offenen Chirurgie. Erst 1933 benutzte ALCOCK (164) das neu entwickelte Elektrotom zur transurethralen Resektion. Mit diesem Instrument war nun auch eine intramurale Resektion möglich.

Transurethrale Maßnahmen nehmen den größten Platz in der Chirurgie der Blase ein (144). Die Technik verlangt große Übung, zeitigt aber bei wirklicher Beherrschung gute Erfolge. Sie eignet sich vor allem für papilläre Tumoren geringer Malignität als alleinige Therapie (284) und zur Gewinnung von Gewebsmaterial. Besonders gut lassen sich Gewächse an der Seitenwand und an der Basis resezieren, schwieriger ist es an der Vorderwand und am Dach. Wenn bereits eine Infiltration der tieferen Muscularis stattgefunden hat, haben transurethrale Maßnahmen allein nur mehr geringen Erfolg (170). Bei nur die Mukosa betreffenden Tumoren sind bis zu 85 % Fünfjahresheilungen zu erzielen (217, 288). Auf alle Fälle ist eine strenge Nachkontrolle, zu der die Kranken angehalten werden müssen, für den Erfolg von größter Bedeutung (230, 336). Leider erscheinen viele Kranke, wenn sie beschwerdefrei bleiben, nicht zu den vorgeschriebenen Nachuntersuchungen.

Hier ein Beispiel von vielen: Eine 56-jährige Kranke klagt über Hämaturie. Bei der Cystoskopie wird ein Papillom am Blasenboden entdeckt und transurethral

reseziert. In monatlichen Abständen kommt sie zweimal zur Nachuntersuchung, wobei jeweils ein Rezidiv entfernt werden muß, dann bleibt sie fort. Ein Jahr später verspürt sie erneut Beschwerden und sucht die Klinik auf. Bei der Cystoskopie sieht man eine ausgedehnte Papillomatose, die in mehreren Sitzungen reseziert werden muß. Die linke Niere zeigt praktisch keine Ausscheidung mehr, die rechte ist noch funktionsfähig.

Mögliche Komplikationen der transurethralen Resektion:

1. Während der Operation:
   a) Intravasale Resorption der Spülflüssigkeit:
      Maßgebend dafür sind Isotonie und Druck des Spülmittels. Bei ausgedehnter TUR sollen unbedingt isotonische, nicht elektrolythaltige Flüssigkeiten wie Glukose, Harnstoff, Glycin, Hexit, Mannit, Sorbit-Lösung u. ä. benutzt werden (221). Steht der Irrigatorspiegel zu hoch über dem Blasenniveau, so kann bei Eröffnung größerer Venen das Einströmen des Blaseninhalts in den Blutkreislauf eintreten. Dies kann zu einer Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks führen, die Pulsrate herabsetzten und cerebrale Veränderungen auslösen (221). Bei Verwendung von destilliertem Wasser tritt eine Hämolyse ein, die in schweren Fällen zur Dehydration und zum Nierenversagen infolge eines Nierenschocksyndrom führt.
   b) Signifikanter Blutverlust:
      Man kann durch sog. "Cold Irrigation" (221) versuchen, den Blutverlust etwas einzudämmen. Vor allem aber gelingt es durch planvolle Resektion und sorgfältige Blutstillung, blutarm zu arbeiten. Bei einem größeren Blutverlust ist man heute in der Lage, ernste Gefahren für den Kranken durch rechtzeitige Transfusionen und Infusionen abzuwenden. Wichtig ist, daß während der gesamten Operation der Blutdruck möglichst konstant bleibt. Sinkt er, so kann der Operateur irregeführt werden, indem er infolge des geringen Blutaustritts die Blutstillung als genügend ansieht. Steigt dann post operationem der Druck wieder an, so können übelste Nachblutungen auftreten.
   c) Perforation der Blase:
      Da jeder Fall anders gelagert ist, kann trotz sorgfältigster Technik eine Blasenwandperforation eintreten. Oft ist die Wand so dünn oder auf andere Art so geschädigt, daß bereits der Druck der Spülflüssigkeit genügt, um eine Perforation herbeizuführen.

2. Spätkomplikationen:
   a) Cystitis:
      Das Entstehen einer Entzündung wird durch möglichst steriles Arbeiten weitgehend vermieden. Doch besteht oftmals bereits eine Cystitis, bevor

irgendwelche transurethralen Maßnahmen ergriffen worden sind.

b) Entstehung postoperativer Strikturen der Harnröhre (176):
Die Auswahl geeigneter Instrumente und reichliche Gleitmittelschmierung helfen Harnröhrenstrikturen zu vermeiden.

c) Aufsteigende Infektion:
Sie kann zu einer Pyelonephritis führen. Diese Gefahr besteht bei einer Cystitis vor allem dann, wenn durch entsprechende Lokalisation des Tumors eine Resektion unmittelbar an den Ostien notwendig wird. Werden diese insuffizient, so kommt es leicht zu einem vesikorenalen Reflux.

d) Dissemination von Tumorzellen durch endoskopische Maßnahmen:

durch Implantation von Satellitensiedlungen
Verbreitung in und durch die Blasenwand
Hämatogene Aussaat
lymphogene Aussaat.

Man kann sich durchaus die Möglichkeit vorstellen, daß durch instrumentelle Mikroverletzungen das Angehen von Sekundärtumoren an dieser Stelle begünstigt wird. So führt z. B. HINMAN jr. (151) auf, daß nur 3,8 % der Primärtumoren im Blasenhals lokalisiert sind, jedoch 13,3 % der Rezidivtumoren. Ebenso ist eine Transplantation innerhalb der Blase möglich. In 3 von 7 Fällen gelang McDONALD und THORSON (228) die Übertragung induzierter BT auf die intakte Mukosa bei Hundeversuchen. Die gar nicht selten in der Urethra vorkommenden Rezidive stützen weiterhin die Verletzungstheorie (1, 9, 11, 46, 81, 133, 241, 381). CORDONNIER und SPJUT (81) und ASHWORTH (9) beobachteten Urethra-Rezidive in über 4 %. ASHWORTH konnte in 91 % der Harnröhrenkarzinome ein Primärkarzinom der Hanrblase finden. NILSON (254) teilt 5 Fälle von sekundären Nierenbeckentumoren mit, zu denen es infolge einer Ostiuminsuffizienz durch vesicorenalen Reflux von Tumorzellen der Blase gekommen ist.
Um möglichst keine Rezidive zu verursachen, sollte auf einige Dinge geachtet werden:

1. Vermeidung von Verletzungen der intakten Mukosa: Verwendung des kleinstmöglichsten Instruments oder entsprechend vorsichtiges Aufbougieren. Die Resektion möglichst mit nur einem Instrumentenschaft ausführen. Gute Ausführung der Instrumente, keine Kanten und Risse; kein zu kräftiges oder gewaltsames Ansaugen bei der Evakuation der Blase, um Abrasionen der Blasenschleimhaut zu vermeiden.
2. Planvolle Ausführung der Resektion, um das Loslösen einzelner

Neoplasmazellen zu reduzieren; sorgfältiges Absaugen alles resezierten Gewebes.

3. WEHRAUCH und CROSSFIELD (366) schlagen die Verwendung von Cytostatika während der Operation vor (z. B. Thio-Triethylenphosphoramid (Thio-TEPA)).

Eigene Beobachtungen:

Praktisch wird bei jedem BT eine TUR durchgeführt (zumindest zur Gewinnung der Histologie). Wenn es das Aussehen und die Ausdehnung des Tumors gestatten, wird der BT sofort vollkommen bis in die Muscularis hinein ausreseziert. Je nach dem histologischen Befund und den Gegebenheiten wie Stadium, Nierenbeteiligung usw. wird dann die weitere Therapie bestimmt.
Wir führten 45 TUR bei Papillomen durch, 2mal kam es zur Perforation; im 1. Fall, einem 57-jährigen Mann, handelte es sich um ein ausgedehntes Wachstum, beide Ostien lagen im Tumorbereich, Rest-N und Kreatinin waren mit 38 bzw. 2,95 mg% erhöht. Infolge der eingetretenen Perforation wurde die Blase aufgemacht und eine Teilresektion mit Reimplantation beider Ureter vorgenommen. Gegen Ende der Operation trat ein starker Blutdruckabfall ein. Postoperativ entwickelte sich ein Nierenschocksyndrom mit 36-stündiger Anurie, gleichzeitig entstand ein starker Leukocytensturz und eine Thrombocytopenie im Sinne einer Agranulocytose. Am 3. Tag traten noch eine pseudolobuläre Pneumonie und ein Rechtsherzversagen hinzu, die zum Tode führten.
Im 2. Fall konnte die Perforation nach Zystotomie durch Übernähen leicht behoben werden, das weitere Krankheitsbild verlief komplikationslos.

66mal wurde bei Karzinomen eine TUR durchgeführt, dabei traten 2 Komplikationen ein. Im 1. Fall, einem 74-jährigen Kranken, kam es am 3. Tag postoperativ zu Herzkreislaufversagen. Er hatte bereits vorher 3 Herzinfarkte und einen Lungeninfarkt in der Anamnese angegeben. Im 2. Fall, einem 67-jährigen Mann, trat bei der Einleitung der Narkose Herzstillstand ein, der durch Herzmassage behoben werden konnte. Dabei setzte auch die Spontanatmung für längere Zeit aus. Die später angefertigte Röntgenaufnahme zeigte einen linksseitigen Pneumothorax. Bei einer abermals angesetzten transurethralen Probebiopsie kam es abermals zum Herzstillstand, der auch wieder behoben werden konnte. Mehrere Tage darauf erlag der Kranke einem abermaligen Herzstillstand.

Nach unseren Erfahrungen reicht bei Papillomen die alleinige TUR im allgemeinen unter der Voraussetzung aus, daß die Kranken regelmäßig zur Nachkontrolle erscheinen. Die Rezidivhäufigkeit ist relativ hoch. ROYCLE und SPJUT (288) beobachteten in 52 % der Fälle Rezidive, THOMSON (340) in 33 % Rezidivfreiheit. In ca. 40 % ergab sich bei uns bis jetzt Rezidivfreiheit. In nur wenigen Fällen trat ein Rezidiv ein, meist kommt es häufiger dazu. Auch die Abstände, in denen sie erfolgen,

wechseln. Bei der Papillomatose kann man fast grundsätzlich damit rechnen. Bei pap. Ca wurde 5mal nur TUR angewendet, 2mal nur eine Resektion. 2mal Resektionen, 1mal regelmäßig alle 3 Wochen. Bei Karzinomen reicht die TUR als alleinige Therapie nur in den wenigsten Fällen aus und ist nur bei sehr alten Patienten angezeigt.

2. Teilresektion

Die Indikation ist nur dann gegeben, wenn

a) der bimanuelle Tastbefund keine perivesikale Infiltration zeigt,
b) der Tumor cystoskopisch Hühnereigröße nicht überschreitet,
c) der Tumor möglichst nicht direkt im Trigonumbereich liegt,
d) und die Möglichkeit besteht, die Ureterstümpfe ggf. in die Blase zu reimplantieren.

Ohne Rücksicht auf die Ostien muß die Resektion mehrere Zentimeter (gerechnet vom Rand der Infiltration) im Gesunden erfolgen. Im Bedarfsfall müssen daher die Ureterstümpfe reimplantiert werden. Auch wenn durch die Operation eine größere Kapazitätsabnahme entsteht, kann vielfach von erweiternden Plastiken abgesehen werden. Die Blase besitzt ein ausgezeichnetes Regenerationsvermögen (12), so daß es im Verlauf einiger Zeit wieder zu einer Erhöhung der Kapazität kommt. BISCHOFF und GIESELMANN (38) geben einer ausgedehnten Teilresektion mit anschließender Bestrahlung den Vorzug gegenüber anderen Verfahren. Andere Autoren stehen dieser Technik wegen der relativ häufig auftretenden Rezidive weniger positiv gegenüber. DONOVAN (94) beobachtete bei 136 Patienten 55,8 % Fünfjahresheilungen. Die Operationsmortalität betrug 2,2 %. In 59 % kam es zu einem Rezidiv, davon 50 % weit entfernt vom Primärtumor. ÜBERMUTH (348) beobachtete in über 90 % Rezidive, er lehnt daher die Teilresektion grundsätzlich ab. JEWETT, KING und SHELLEY (167) haben folgende Ergebnisse:

133 Fälle	5 Jahre und mehr	Tod mit Ca	Tod an Spätkompl.	Tod an and. Ursachen
Stadium				
A	15 (58 %)	8 (31 %)	1 (4 %)	2 (7 %)
B_1	7 (58 %)	5 (42 %)		
B_2	4 (16 %)	21 (84 %)		
C	11 (16 %)	55 (78 %)	4 (6 %)	

Unsere eigenen Erfahrungen sehen folgendermaßen aus:

Fall 1): 69-jähriger Patient mit Papillomatose; bisher 1,5 Jahre. Der Patient wurde 15mal in einem Zeitraum von 12 Jahren transurethral reseziert. Auswärts wurde vor 12 Jahren zusätzlich eine Röntgenbestrahlung durchgeführt. In der letzten Zeit häuften sich die Rezidive (zuletzt alle Monate TUR), daher wurde eine Teilresektion mit Ileocystoplastik vorgenommen. Seither geht es ausgezeichnet, es trat noch kein Rezidiv auf.

Fall 2): 48-jähriger Mann; pap-Ca, Stadium B_1; bisher 2,3 Jahre vergangen, der Kranke fühlt sich ausgezeichnet, bisher trat kein Rezidiv auf.

Fall 3): 62-jähriger Mann; pap. Ca, Stadium B_1; bisher 2 Jahre. Bei der letzten Nachuntersuchung nach 2 Jahren zeigte sich eine Blasenkapazität von 330 ccm bei einwandfreien Schleimhautverhältnissen.

Fall 4): 55-jähriger Mann, Ü-Ca, Stadium B_1; bisher 3,3 Jahre. Er befindet sich unter ständiger Kontrolle bei einem Urologen, die Blasenverhältnisse sind bis jetzt regelrecht, kein Rezidiv.

Fall 5): 55-jähriger Mann, Ü-Ca, Stadium B_2: bisher 2,3 Jahre. Bei der Aufnahme ergab sich beim Urogramm ein rechtsseitiger Einflußstau. Bei der Teilresektion mußte der rechte Ureter reimplantiert werden. 2 Monate später kam es erneut zur Hämaturie, die bis zur Blasentamponade ging. Es wurde mit 4500 r Tele-Co nachbehandelt. Durch die Strahlenreaktion entwickelte sich ein Hydroureter und eine Hydronephrose. Bei der letzten Nachuntersuchung nach 2 Jahren und 4 Monaten zeigte das Urogramm einwandfreie Verhältnisse, für ein Rezidiv ließ sich kein Anhalt finden. Der Patient klagt jedoch hin und wieder über linksseitigen Flankenschmerz. Beim schweren Heben habe er Stechen in der Inguinalgegend.

Fall 6): 86-jähriger Mann, Ü-Ca, Stadium B_2, nach 3 Monaten ad exitum. Wegen hohen Alters wurde auf eine Nachbestrahlung verzichtet. 2 Monate nach der Operation zeigte sich ein kindskopfgroßes Rezidiv (Impfmetastase?); 1 Monat darauf kam der Patient an einem Kreislaufkollaps ad exitum.

Fall 7): 72-jährige Frau, Plattenepithel-Ca, Stadium B_1; Tod nach 1 1/2 Jahren. Die Operation verlief glatt. Bei der Kontrolluntersuchung nach 8 Monaten zeigte die rechte Niere eine etwas flaue Ausscheidung. Wir erfuhren vom Einwohnermeldeamt bei einer Nachfrage, daß die Patientin 7 Monate später verstorben ist.

Fall 8): 65-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stadium B_1; Tod nach 1,1 Jahren. Im Anschluß an die Teilresektion Nachbestrahlung mit Tele-Co, die nach 3700 r auf Wunsch des Patienten abgebrochen werden mußte. Bei der Kontrolluntersuchung nach 7 Monaten zeigte die Blasenschleimhaut weder eine Strahlenreaktion noch ein Rezidiv, die BSG war jedoch mit 46/90 mm stark erhöht. Laut Einwohnermeldeamt verstarb der Patient 4 Monate später.

Fall 9): 66-jährige Frau, Plattenepithel-Ca, Stadium C; Tod nach 2 Jahren. Im Anschluß an die Operation Nachbestrahlung mit 6000 r Tele-Co. Nach einem Jahr zeigte sich noch kein Blasenrezidiv, die BSG betrug jedoch 101/124 mm. 3 Monate später wurde eine Halsmetastase festgestellt, die ebenfalls mit 6000 r angegangen wurde. Die Kranke klagte gleichzeitig über starke Schmerzen im Lumbalbereich. 8 Monate später verstarb sie.

Es zeigt sich, daß die Teilresektion bei lokalisierter hartnäckiger Papillomatose und bei Karzinomen Stadium A bis B_1, maximal B_2, ihre Berechtigung hat und relativ gute Überlebenschancen mit sich bringt. Mit steigender Malignität treten jedoch immer häufiger Rezidive auf (bei uns ca. 50 %). Günstig kann sich eine Nachbestrahlung auswirken, mit der sich einerseits die Rezidivgefahr vermindern läßt und mit der andererseits bereits entstandene Rezidive zum Verschwinden gebracht werden können.

3. Cystektomie

1886 wurde die erste Cystektomie von BARDENHEUER ohne Versorgung der Ureter durchgeführt (104). Später wurden die Ureter ins Rektum verpflanzt (150). Seit dieser Zeit sind ca. 70 neue Operationsverfahren hinzugekommen (104), auf die im einzelnen nicht näher eingegangen werden soll. Grundsätzlich kann man die einfache Cystektomie von der radikalen unterscheiden. Im ersten Fall werden die Blase, die Prostata, die Samenblase, die perivesikalen Lymphknoten und ein Teil des Beckenperitoneums entfernt. Im zweiten Fall wird das gesamte Beckenperitoneum, alle Lymphknoten, sowohl die perivesikalen als auch die lateralen im Bereich der A. iliaca externa (in der Ausdehnung von der Bifurkation bis zum Femoralkanal) und die A. iliaca interna reseziert. Gleichzeitig erfolgt präliminare Ligatur der Vv. iliacae int. Bei der Frau wird das innere Genitale unter Mitnahme der vorderen Vaginalwand entfernt (361).

Die Indikation zur Cystektomie ist bei größeren Tumoren mit diffusem und ausgedehntem Wachstum gegeben, bei Sitz der Geschwulst im Trigonum, falls beide Ostien stenosiert sind, sowie in Fällen einer transurethral nicht zu beherrschenden, ausgedehnten Papillomatose. Ein Erfolg kann nur dann erwartet werden,

wenn die Nierenfunktion noch erhalten (40) und das Stadium B_2-C nicht überschritten ist. Sobald eine Metastasierung der Beckenlymphknoten eingetreten ist, wirkt auch die Cystektomie nur noch palliativ (283, 375). Bei radiotherapieresistenten Geschwülsten ist sie ebenfalls die ultima ratio.

Die Operationsmortalität wird verschieden angegeben. Sie ist jedoch ziemlich hoch: PETCOVIC - 20 % (265); RUMMELHARDT - 10 - 20 % (291); THOMPSON - 50 % (339). Die Ära der Antibiotika hat zwar etwas zur Verringerung der Letalitätsrate beigetragen (DEAN und ASH (88)), jedoch ist die Zahl der möglichen Komplikationen weiterhin sehr hoch. Todesursache können Septikämie, Peritonitis, Bronchopneumonie, Pneumonie, Coronarschäden, Lungenembolie, Nierenvenenthrombose, Nierenschocksyndrom, Urämie usw. sein (51, 150).

Der Operationsstress erweist sich für viele, bereits geschwächte Kranke als zu groß. Die Rezidivhäufigkeit ist, da es sich vielfach um bereits fortgeschrittene Fälle handelt, relativ hoch (325).

RUMMELHARDT (291) beobachtet bei 44 Patienten in 21 Fällen innerhalb eines Jahres ein Rezidiv. Die Überlebensrate wechselt bei den einzelnen Autoren relativ stark, wie die folgende statistische Aufstellung zeigt:

SCHWARTZ, MOSTOFI, REED, DEAN, LIVITIN (308), 225 Fälle, 1957

5 Jahre	27 %	pap. Ca	Grad 2 (BRODERS)
	24 %	pap. Ca und inf. Ca	Grad 2
	15 %	pap. Ca und inf. Ca	Grad 3
	10 %	inf. Ca (Ü-Ca)	Grad 2 und 3
	3 %	Plattenep. Ca	Grad 2 und 3

WHITEMORE jr. u. MARSHALL (375)
250 Fälle, 1962

5 Jahre	A	57 %
	B_1	29 %
	B_2	24 %
	C	11 %
	D	5 %

BOWLES, CORDONNIER (52)
146 Fälle, 1963

5 Jahre	O, A, B_1	52 %
	B_2	50 %
	C	20 %
	D_1, D_2	0 %

JEWETT, KING und SHELLEY (167), 1964

Stadium	5 Jahre u. mehr ohne Ca	Tod mit Ca	gestorben innerh. 5 Jahren renal Kompl.	unbekannt
A	6 (50 %)	4 (33 %)	2 (17 %)	0
B_1	2 (50 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	0
B_2	2 (16 %)	5 (42 %)	5 (42 %)	0
C	5 (12 %)	33 (77 %)	4 (9 %)	1 (2 %)

Unsere eigenen Erfahrungen sehen folgendermaßen aus:

Fall 1): 60-jähriger Mann, pap. Ca, Stad. A; bisher 3 Jahre. Es wurde nach rad. Cystektomie eine Sigmablasenplastik durchgeführt. Es sind nun 3 Jahre vergangen, der Patient lebt laut Einwohnermeldeamt noch, kam jedoch weder zu einer Nachuntersuchung, noch reagierte er auf unsere wiederholten Anfragen nach seinem Befinden.

Fall 2): 63-jähriger Mann, pap. Ca, Stad. A; post op. Tod. Der Patient befand sich seit 4,5 Jahren in unserer ständigen Behandlung, wobei 7mal eine TUR durchgeführt wurde, dann nahmen wir eine Cystektomie mit Sigmoiddocystoplastik vor. Postoperativ entwickelte sich ein protrahierendes Nierenschocksyndrom, das zur Urämie führte. Der Kranke erlag einem Herzkreislaufversagen.

Fall 3): 58-jähriger Mann, Ü-Ca, Stad B_2; nach 1 Jahr gestorben. Es bestand zusätzlich eine chronische Pyelonephritis und eine Urethralabszeßfistel. 4 Monate nach der Operation wurde er in suburämischem Zustand abermals eingeliefert. Es zeigte sich eine rechtsseitige Uretersteineinklemmung, die durch Pyelolitotomie behoben wurde. Erst nach längerem Krankenhausaufenthalt gelang es, die Werte der harnpflichtigen Substanzen zu reduzieren. 10 Monate nach der Cystektomie wurde er in absolut moribundem urämischem Zustand abermals eingeliefert und verstarb.

Fall 4): 48-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stad. D_1; nach 1,6 Jahren verstorben. Der Kranke litt seit 2 Jahren an häufigem Harndrang mit terminalem Brennen. Im Urogramm zeigte die linke Niere keinerlei Ausscheidung. Es wurde versucht, das ausgedehnte Ca durch Cystektomie und Ureterosigmoidostomie zu beseitigen. Anschließend fand auswärts eine Nachbestrahlung mit 3000 r statt. Bei einer Nachuntersuchung nach 10 Monaten klagte der Patient über Ischialgie, die BSG war mit 95/125 mm stark erhöht; auf dem Rö.-Bild ließen sich multiple Lungenmetastasen diagnostizieren. 5 Monate darauf erlag der Kranke seinem Leiden.

Fall 5): 45-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stad. D_1; nach 1,4 Jahren verstorben. Es handelte sich um ein ausgedehntes, entdifferenziertes Plattenepithelkarzinom. Das Urogramm zeigte links einwandfreie Verhältnisse, rechts war kaum eine Ausscheidung zu erkennen. Es wurde eine Cystektomie mit Sigmarektumblase und endständigem Anus praeter vorgenommen. Anschließend führte das Rieder-Institut eine Nachbestrahlung durch, wobei heftige Strahlenreaktionen auftraten. 1,3 Jahre später erlag der Kranke einer ausgedehnten Metastasierung.

Nur in einem unserer Fälle war die Ausgangssituation relativ günstig (Fall 1), leider konnte dieser Patient nicht nachuntersucht werden. Im 2. Fall zeigte sich durch die Rezidivhäufigkeit der starke expansive Drang dieses Gewächses; postoperativ kam dann noch das Nierenschocksydrom hinzu. In den übrigen 3 Fällen hatte die Operation von vornherein nur palliativen Charakter. Der histologisch nachgewiesene Malignitätsgrad und die Tiefeninfiltration ließen keine großen Lebenschancen erwarten.

Ersatzblasen

Durch die Bildung einer Ersatzblase aus Dick- oder Dünndarm versucht man nach einer Cystektomie dem Patienten ein neues Harnreservoir zu schaffen, welches er bis zu einem gewissen Grad willkürlich entleeren kann. Die Miktion geschieht einmal durch Eigenkontraktion des betreffenden Darmabschnittes, zum anderen vor allem mit Hilfe der Bauchpresse. Die praktische Erfahrung zeigt eine deutliche Überlegenheit der Colon- über die Ileocystoplastik (186, 187), denn:

a) das Sigma ist ein größeres Reservoir,
b) gehört zu den tiefen Beckenorganen,
c) kann meist leicht in den retropubischen Raum verlagert und isoperistaltisch benutzt werden,
d) die Ureterdarm-Anastomose kann retroperitonal angelegt werden,
e) die Gefahr eines Ileus ist geringer als beim Ileum,
f) die Schleimbildung ist geringer,
g) die Qualität ist hauptsächlich aus 2 Gründen besser:
Erstens kontrahiert sich das Sigma erst bei einem größeren Füllungszustand, wogegen sich das Ileum sehr empfindlich gegen Distensionsdruck erweist, und zweitens entwickelt das Sigma einen weit größeren Miktionsdruck, so daß die Entleerung auf einmal ohne wesentlichen Restharn erfolgen kann. Einen Vorteil besitzt allerdings der Dünndarm, denn er resorbiert bedeutend weniger als der Dickdarm (s. auch Kap. Harnableitung).

Blasenregeneration nach subtotaler Cystektomie

Dieser Methode kommt bisher nur mehr oder weniger experimentelle Bedeutung zu. Da sie aber erstaunliche Aufschlüsse über die ungeheure Regenerationskraft der Blase gibt, soll sie hier kurz erwähnt werden. Bisher wurden ca. 28 Fälle in der Literatur erwähnt (347). TUCCI und HARALAMBIDIS (347) führen aus, daß die Operation kein größeres Risiko ist als die einfache Cystektomie. Das Problem ist die Extravasation des Urins im Becken und die folgende Sekundärinfektion. Bei der Operation werden 80 - 90 % der Blase entfernt. Die Ureter heftet man an den verbleibenden Teil. Ein Katheter wird transurethral gelegt, ein zweiter dient als

suprapubische Drainage und wird nach ca. 2 Wochen gezogen (347). Der Urin gelangt frei ins Becken. Nach 6 Monaten hat die neugebildete Blase ein Fassungsvermögen von 125 - 300 ccm erreicht (198). TUCCI und HARALAMBIDIS beobachteten bei ihren Kranken nach 6 Monaten ein Fassungsvermögen von 400 ccm. Die Regeneration geht vom verbleibenden Blasengewebe aus (12, 346). Die neu entstandene Blase setzt sich aus den gleichen Geweben zusammen, aus denen auch die normale Blase besteht. BAKER, TEHAN und KELLEY (13) glauben, daß die Regeneration des neu entstehenden Organs zu einem Hohlraum einem unbekannten chemischen Induktor zu verdanken ist, dessen Wirkung von der bindegewebigen Matrix des Epitheliums der Harnröhre am Blasenhals oder von den terminalen Enden der Harnleiter oder von beiden ausgeht. Die Anwesenheit des Urins ist ein weiterer aktiver Faktor bei der Entstehung und ein passiver bei der Volumenzunahme nach Zusammenschluß der Gewebe zu einem Hohlorgan.

4. Harnableitung

Ureterosigmoidostomie (HDA)

Der erste Gedanke an eine Ureterimplantation ins Sigmoid ging 1851 von John SMITH aus. Seitdem ist diese Methode zu einer vielgeübten Technik geworden. Indikationen dafür sind:

a) Versorgung der Ureter bei totaler Cystektomie,
b) Ableitung des Urins bei massiver Infiltration im Bereich der Ostien,
c) große Tumoren mit eingeschränkter Blasenkapazität,
d) Palliativmaßnahmen in fortgeschrittenen Fällen, um dadurch eine Ruhigstellung der Blase zu ermöglichen und die im Urin enthaltenen und in der Mukosa wirksam werdenden Karzinogene fernzuhalten,
e) Therapie für eine durch Bestrahlung entstandene Schrumpfblase.

Der Vorteil des Verfahrens liegt in dem relativ kleinen Eingriff, außerdem können Stuhl- und Urinentleerung unter Kontrolle des Mastdarmsphinkters erfolgen. Die Gefahren der Methode sind die aufsteigende Infektion der Nieren und die hyperchloräm ische Azidose. Die Gefahr einer Stenosierung kann bei sorgfältiger Ausführung der Anastomose mit guter Durchblutung des Ureters durch eine elliptische End-zu-Seit-Naht vermieden werden. Durch Einbettung des Harnleiters in einen submuskösen Tunnel kann die Darmmuskularis einem Reflux entgegenwirken.

Teilweise sind die Spätresultate sehr schlecht (BOURQUE (50) bis 74 %). Folgen sind die bereits angeführten Stenosierungen, Hydroureter und Hydronephrosen. Das bereits erwähnte Aufsteigen der Darmbakterien führt zur aszendierenden Pyelonephritis und Schrumpfniere. (STAEHLER (32) beobachtete in 44 % der Fälle

eine chronische Pyelonephritis). Begünstigt werden die Komplikationen durch die veränderten Druckverhältnisse, gegen die die Niere anarbeiten muß und die teilweise direkt auf sie zurückwirken. So beträgt der Darmdruck nach FENSTEL (104) ca. das 10-fache des Nierendruckes. KÖTSCHKE und SIEBER (183) geben den Druck an mit:

Blasendruck	80 mm H_2O	Darmdruck	270 mm H_2O
Entleerung	130 mm H_2O	Entleerungsdrang	540 mm H_2O
		Entleerung	2700 mm H_2O

Eine der am häufigsten angeführten Komplikationen ist die Entgleisung des Blutchemismus: KÖTSCHKE und SIEBER (183) 66,6%, FENSTEL (104) - engl. Schrifttum 60 - 80 %. WEHNER und BROSIG (365) 90 %.
Wie BROSIG und WEHNER in einer ausführlichen Arbeit mitteilen, konnten GOLDSCHMIDT und DAYTON 1919 bei Hundeversuchen eine Permeabilität der Dickdarmwand in zwei Richtungen feststellen. Bei normalem Serum-Chlorspiegel und einer NaCl-Konzentration in der Dickdarmflüssigkeit unter 27,4 mval/l diffundiert NaCl in den Darm. Über diesem Wert wird NaCl proportional der Zunahme der Konzentration im Darm reabsorbiert. Da im Urin eine durchschnittliche Konzentration von über 194 mval/l besteht, kommt es zur Diffusion der Elektrolyte ins Blut. Neben der Konzentration spielen auch die Verweildauer des Urins im Darm, das Ausmaß der Ausbreitung über die Schleimhaut, die Verschiedenheit der Resorption der einzelnen Darmabschnitte (Abnahme von Coecum über das anschließende Colon zum Rektum) und der Druck, unter dem der Urin im Darm steht, eine Rolle.

Klinisch am bedeutendsten ist die Resorption der Cl-Ionen, die zur hyperchlorämischen Azidose führen kann und sich mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schwäche, rascher Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, metallenem Mundgeschmack, Durst und Diarrhoen bemerkbar macht. Die Cl-Ionen werden zum Teil an Na^+ und NH_3, das im Darm durch bakterielle Spaltung von Harnstoff entsteht, gebunden und als NaCl bzw. NH_4Cl resorbiert. Normalerweise ist das Verhältnis von Na^+ zu Cl^- in der extrazellulären Flüssigkeit etwa 1 : 0,8 im resorbierten NaCl-Molekül dagegen 1 : 1. Bei der Resorption von 100 mval NaCl sind also 20 Milliäquivalent überschüssig ohne Kationendeckung vorhanden, was zum Abstieg des Cl-Spiegels und durch Freimachung einer äquivalenten Menge (an Bikarbonat gebundener) Blase unter Abatmung von CO_2 zur Verminderung der Alkalireserve führt (63). Der Organismus versucht durch stark sauren Urin die entstehende Azidose auszugleichen (Urin bis pH 5,5 (63)). Da aber mit Zunahme der sauren Valenzen (z.B. Cl-Ionen) im Sigma und Rektum eine verstärkte Resorption derselben stattfindet, die wieder zur Azidose führt, entsteht hiermit ein Circulus vitiosus. Die Anwesenheit des Urins im Darm kann zusätzlich einen verstärkten

Reiz zur Darmsekretion ausüben. Da diese Sekrete alkalisch sind, wird ein weiterer Alkaliverlust entstehen (63).
Häufig zeigen Patienten mit HDA auch einen erhöhten Rest-N- und Kreatininspiegel oder andere Zeichen einer Nierenfunktionsschädigung. Sofern es sich nicht um primäre Nierenschäden handelt, was in vielen Fällen zutreffen wird, kann man sie auf eine Erhöhung der Resorption des NH_3 aus dem im Darm befindlichen Urin zurückführen, das in der Leber zu Harnstoff aufgebaut wird. NH_3 entsteht wie schon angeführt, durch bakterielle Spaltung des Harnstoffs im Darm, wird aber auch direkt von der Niere zur Erhaltung der Alkalireserve ausgeschieden. Es ist leicht verständlich, daß eine eingeschränkte Nierenfunktion die Elektrolytverschiebungen noch steigern kann. Schon eine geringgradige Pyelonephritis und ein geringer Urinstau kann eine Schädigung der Tubuli und Glomerula herbeiführen, wobei sie die zur Erhaltung des Alkali wichtige Fähigkeit der Sekretion von NH_3- und H-Ionen (63) verlieren.

Eine Hypokaliämie erklären WEHNER und BROSIG unter Anführung zahlreicher Literaturstellen durch eine teilweise K^+-Sekretion als Ersatz für Na und NH_3 zur Neutralisierung vorhandener Anionen und durch Verluste infolge Diarrhoe. Außerdem soll der Urin im Darm eine gesteigerte K^+-Sekretion bewirken. MADSEN (213, 214) stellte bei Tierversuchen eine Steuerung des Austausches von NaCl gegen Bikarbonat im Darm durch die Carbonanhydrase fest. Durch einen entsprechenden Inhibitor kann eine Lahmlegung dieses Mechanismus erfolgen, wodurch die Entstehung einer Azidose gehemmt wird. IRVINE, YULE, ARNOTT und PERUMA (161) erzielten einen ähnlichen Effekt durch die milde Bestrahlung des betreffenden Darmabschnittes. Die Dosen wurden so gering gewählt, daß kein nachweisbarer histologischer Effekt eintrat.
Als Folgerung ergibt sich die postoperative Therapie:

die Forderung einer Kontrolle des Blutchemismus über einen längeren Zeitraum,
die Anhaltung der Kranken zu häufiger Darmentleerung,
Einhaltung einer alkalischen Diät,
Einschränkung der Eiweißzufuhr,
Herabsetzung der Cl-Zufuhr,
Na-Citratlösungen in Fruchtsaft; (Uralyt-U).

Implantation der Harnleiter in ein ausgeschaltetes Rektumsegment

a) mit Anlage eines Anus praeter sigmoides,
b) mit Mobilisierung der Sigmaschlinge, deren peripheres Ende intrasphinktär neben dem Mastdarm herausgeleitet wird, sog. Durchzugsverfahren (42).

Mit diesen Verfahren kann eine willkürliche Kontinenz von Stuhl und Harn gewährleistet werden (307). Die Gefahr einer ascendierenden Niereninfektion ist geringer als bei der Ureterosigmoidostomie ebenso die einer hyperchlorämischen Azidose.

Harnleiterhautfistelung beidseitig

Es entfällt hierbei die Gefahr der Harnstauung, des Refluxes mit ascendierender Infektion aus dem Darm und natürlich auch die Elektrolytstörung. Ein Nachteil ist die schwierige Pflege der Fisteln, die Gefahr einer Stenosierung und das Auffangen des Harns in einem Urinal.

Kutane Ureteroileostomie (ileal conduit)

Beide Harnleiter werden in ein ausgeschaltetes kurzes Dünndarmstück implantiert, dessen orales Ende verschlossen ist und das als Ileostoma durch die seitliche Bauchwand herausgeleitet wird. Auf diese Weise besteht nur eine Fistelöffnung. Die Rückresorption im kurzen Ileumsegment ist außerordentlich gering. Der Nachteil beider Verfahren liegt in dem ständigen Tragenmüssen eines Urinals.
Beide Verfahren eignen sich auch in Fällen, in denen eine Cystektomie nicht mehr möglich ist und eine intensive Nachbestrahlung gewünscht wird (123).

Direkte Nierenfistelung

Die Indikation hierfür ist der mehr oder weniger akute Notfall, vor allem bei schweren Nierenschäden mit drohender Urämie. Sie ist auf die Dauer gesehen, der chronischen durch den Katheter unterhaltenen Pyelonephritis wegen, nicht besonders günstig. Außerdem kann der von Zeit zu Zeit notwendige Katheterwechsel eine recht schmerzhafte Prozedur sein. Trotzdem ist die Nierenfistel in vielen Fällen als Palliativmaßnahme die Methode der Wahl.

Die eigenen Beobachtungen bei harnableitenden Methoden sind folgende:

10mal wurde eine Ureterosigmoidostomie durchgeführt.

1. Fall: 70-jähriger Mann, pap. Ca, Stadium D_2.
Palliative Indikation. Postoperativ trat keine Hyperchlorämie oder Azidose auf, jedoch waren H-N und Kreatinin ständig erhöht (infolge eines bereits primären Nierenschadens). Ab der 3. postoperativen Woche stiegen die Retentionswerte ständig weiter an. Der Kranke verstarb 3 Monate später.

2. Fall: 70-jähriger Mann, Ü-Ca, Stadium D_1.
Eine Radikaloperation war nicht mehr möglich. Nach der Ureterosigmoidostomie sollte eine intensive Nachbestrahlung durchgeführt werden. Postoperativ kam es innerhalb von 10 Tagen zu einem Absinken des erhöhten H-N von 44 mg% und Kreatinins von 3,5 mg% auf 27 mg% bzw. 1,27 mg%.

In der gleichen Zeit stieg jedoch das Cl von 108 mval/l auf 118 mval/l, so daß sich im weiteren Verlauf eine deutliche hyperchlorämische Azidose entwickelte, die zusammen mit der Krebskachexie zum Tod des Patienten nach 1 1/2 Monaten führte.

3. Fall: 55-jährige Frau, Ü-Ca, Stadium D_2.
Die Werte hielten sich postoperativ im Bereich der Norm. Der schlechte AZ machte jedoch eine vorgesehene Bestrahlung nicht mehr möglich. Der Tod folgte kurz darauf. Die Obduktion ergab eine beidseitige schwere Pyelonephritis und ausgedehnte Metastasierung.

4. Fall: 48-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stadium D_1.
Die linke Niere war bereits stumm, die Ureterosigmoidostomie diente der Ureterversorgung bei Cystektomie. 10 Monate später ergab sich aus der Laboruntersuchung ein Harnstoff-N von 40, 7 und eine Kreatinin von 4, 9 mg%, außerdem eine geringfügige Azidose. 3 Monate danach zeigten sich Lungenmetastasen. Kurz darauf erfolgte der Tod.

5. Fall: 73-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stadium C.
Links war die Ausscheidung geringfügig verzögert, rechts zeigte sich eine prähydronephrotische Erweiterung. Die anschließende Tele-Cobalt-Nachbehandlung führte zum Stillstand des Tumorwachstums. Von Seiten der HDA sind bisher keinerlei Komplikationen eingetreten.

6. Fall: 56-jähriger Patient, Plattenepithel-Ca, Stadium B_2.
Bereits mehrere TUR und zweimalige Bestrahlung. Auch nach der 2. Bestrahlung kam das Tumorwachstum nicht zum Stillstand, so daß erneut transurethral reseziert werden mußte. - Zuletzt erneute Hämaturie. Das linke Ostium war massiv TU-infiltriert, daher wurde eine Ureterosigmoidostomie vorgenommen. Postoperativ stiegen H-N und Kreatinin langsam an, und allmählich entwickelte sich auch eine leichte hyperchlorämische Azidose. Der weitere Verlauf zeigte ein rasches Tu-Wachstum (verbunden mit der Nierenschädigung), dem der Patient 3 Monate später erlag.

7. Fall: 68-jährige Frau, Plattenepithel-Ca, Stadium D_2.
Die rechte Niere zeigte keine Ausscheidung mehr, die linke war hydronephrotisch verändert. Das Urinsediment ließ auf eine Pyelonephritis schließen. Das Tu-Wachstum verlief stark progredient. Elektrolytstörungen traten nicht auf. Im terminalen Stadium, 4 Monate später, kam es zum Abgang von Urin und Stuhl aus der Scheide.

8. Fall: 53-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stadium B_1.
Das linke Ostium lag im Tu-Bereich, was zu einer leichten Hydronephrose geführt hatte. Anschließend sollte eine intensive Bestrahlung durchgeführt werden. Bei der Nachuntersuchung, ein Jahr postoperativ, zeigte sich eine geringe Hyperchlorämie ohne Azidose. Der weitere

Verlauf ergab bis jetzt keinerlei Nierenkomplikationen (2 Jahre).

9. Fall: 59-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stadium B_1.
Der Patient war mit 6000 r Tele-Co behandelt worden, wobei sich heftige Bestrahlungsnachwirkungen einstellten. 5 Monate danach zeigte die rechte Niere keine Ausscheidung mehr, es bestanden Schmerzen im Bereich der rechten Flanke. 2 Wochen nach der HDA mußte die rechte Niere entfernt werden, wobei sich eine schwere Pyelonephritis zeigte. Im weiteren Verlauf stiegen die H-N- und Kreatinin-Werte, und es entwickelte sich eine mäßige Hyperchlorämie ohne Azidose. Der Kranke erlag kurz darauf seiner Krankheit.

10. Fall: 59-jähriger Mann, Plattenepithel-Ca, Stadium D_2.
Wegen beidseitig verzögerter Ausscheidung wurde die HDA vorgenommen. Im Bereich des Operationsgebietes entwickelte sich eine Darmfistel; eine Elektrolytverschiebung trat nicht auf. Unter der anschließenden Bestrahlung stellten sich rezidivierende Fieberschübe ein. 2 Monate später kam es zu exitus letalis. Die Obduktion ergab eine beidseitig schwere, teilweise abszedierende Pyelonephritis.

In 5 von den 10 Fällen kam es zu Störungen der Elektrolyte, wobei 3mal nur eine leichte Hyperchlorämie auftrat, und 2mal eine hyperchlorämische Azidose. In 3 dieser 5 Fälle trat eine Erhöhung des H-N und Kreatinins ein, die jedoch von einem bereits vorher entstandenen Nierenschaden herrühren dürfte. In einem Fall sank postoperativ deutlich das vorher erhöhte H-N und Kreatinin ab. In 3 der 10 Fälle wurde eine Pyelonephritis festgestellt, jedoch zeigte sich bereits praeoperativ das Anzeichen einer Nierenschädigung, so daß auch hier nicht unbedingt die Ureterosigmoidostomie mit aufsteigender Darminfektion verantwortlich gemacht werden kann. Daraus ergibt sich, daß die Harnableitung durch Ureterosigmoidostomie eine gute Methode ist, wenn sie sorgfältig durchgeführt wird. Die Gefahr einer hyperchlorämischen Azidose größeren Ausmaßes fällt bei den meist fortgeschrittenen Stadien nicht so sehr ins Gewicht.

Cutane Ureteroileostomie

1. Fall: 57-jähriger Mann, pap. Ca, Stadium D_2.
Bei der Operation zeigte sich, daß eine ursprünglich geplante Cystektomie nicht mehr möglich war. Es wurde daher obige Operation durchgeführt. Am 4. Tag postoperativ kam es zur Nahtinsuffizienz und konsekutivem paralytischen Ileus, daher wurde eine Reanastomosierung vorgenommen. Am 5. Tag nach dieser Operation trat abermals Nahtinsuffizienz auf, deshalb beidseitige Nierenfistelung. Im weiteren Verlauf zeigte sich keinerlei Heilungstendenz, gleichzeitig entwickelte

sich eine schnell zunehmende Urämie, die sich therapieunzugänglich erwies und zum exitus führte.

2. Fall: 62-jähriger Mann, Ü-Ca, Stadium B_1.
Die Ostien lagen im Tu-Bereich, Lymphangiographie und Arteriographie ließen auf keine tiefe Infiltration oder Metastasierung schließen. Die Operation verlief glatt ohne jegliche Komplikation. Anschließend wurde eine Nachbestrahlung im Rieder-Institut vorgenommen. Trotzdem verstarb der Patient lt. Einwohnermeldeamt 5 Monate später.

Nierenfistelung

1. Fall: 45-jähriger Mann, pap. Ca, Stadium B_2.
Der Patient wurde in fortgeschrittenem Zustand eingewiesen mit Verschluß beider Ostien, pyelonephritischen Stauungsnieren beiderseits und daraus resultierender Urämie. Auch auf Fistelung der rechten Niere zur Entlastung ergab sich keine Besserung mehr.

2. Fall: 61-jähriger Mann, pap. Ca, Stadium D_2.
Einlieferung in urämischem Zustand. Entlastungsversuch durch rechtsseitige Fistelung. Postoperativ kam es zum Herzstillstand, der jedoch durch Herzmassage behoben werden konnte. Kurz darauf erfolgte ein zweiter, der zum Tod führte. Die Obduktion ergab eine ausgedehnte Metastasierung in den Nieren, parailiacal, paraaortal in der rechten Lunge und den Lendenwirbelkörpern. Die Blasenhinterwand war perforiert, beide Nieren zeigten eine Hydronephrose mit ascendierender Pyelonephritis.

3. Fall: 68-jähriger Mann, Ü-Ca, Stadium C.
Der Kranke wurde mit einem H-N von 66 mg% und Kreatinin von 14,4 mg% eingewiesen. Das linke Ostium zeigte sich tumorummauert. 2 Tage nach der Fistelung sank der H-N auf 16 mg% und das Kreatinin auf 2,4 mg%. Anschließend wurde mit 5700 r nachbestrahlt. Bei einer Laborkontrolle ergab sich kurz darauf ein geringer Wiederanstieg von H-N auf 29 mg% und Kreatinin auf 2,42 mg%. 2 Monate später trat lt. Einwohnermeldeamt exitus letalis ein.

4. Fall: 52-jähriger Mann, Stadium B_2 (keine Histologie).
Der Patient wurde von der Med. Klinik überwiesen, da es während der Bestrahlung zu einem Anstieg des H-N auf 90 mg% gekommen war. Bei der Kontrolle ergaben sich folgende Werte: H-N 136 mg%, Kreatinin 12,6 mg%, K 6,8 mval/l, Na 131 mval/l, Cl 100 mval/l, Alkalireserve 18 mval/l. 6 Tage nach der Fistelung hatten sich die

Werte mit H-N 16, Kreatinin 1,44, Kalium 4,1, Natrium 133, Cl 102, Alkalireserve 27 mval/l wieder weitgehend normalisiert, so daß die Zurückverlegung erfolgen konnte.

5. Komplette Entfernung des Übergangsepithels der Blase

BAKER, MAXTED und DISPASQUALE (14) entfernen durch eine spezielle Technik die Mukosa vollkommen, da in ihr die Faktoren für die Tumorentstehung wirksam werden. Sie injizieren physiologische NaCl-Lösung mit Druck in die lamina porpria und bringen so die Mukosa zum Abheben. Postoperativ soll keine Bakterämie oder größere Elektrolytstörung auftreten, die Kapazität nahezu normal bleiben und keine Miktionsstörung erfolgen. Sie haben allerdings noch keine große Erfahrung mit dieser neuen Methode. Als Beispiel führen sie den Fall eines stark rezidivierenden Blasenkarzinoms an (TUR alle 4 Monate). In den 18 Monaten nach der Operation trat keinerlei Rezidiv auf, eine neue Mukosa hatte sich gebildet. Blasenkapazität 225 ccm. Miktion tagsüber 2-stündlich, nachts 3 - 4mal.

II. CYTOSTATISCHE BEHANDLUNG VON BLASENTUMOREN

Cytostatische Substanzen sind Stoffe, die das Wachstum normaler oder pathologischer Zellen hemmen und ihre Teilung verhindern, also Mitosegifte, ANTIWUCHSSTOFFE und Hormone. Auch radioaktive Isotope können bis zu einem gewissen Grad hierzu gerechnet werden. Bei der Verabreichung solcher Mittel kann es zum Zusammenbruch der körpereigenen Abwehr kommen (119), so daß die Behandlung abgebrochen werden muß, um nicht ein Übel durch ein anderes noch zu verstärken.

Podophyllin

FIRSTATER (107) beobachtete 1947
eine gute Toleranz der Mukosa gegenüber Podophyllin-Instillationen einer 3 - 30 %igen Suspension für 3 - 6 Stunden. Es kam nur zu geringen Schleimhautläsionen, gelegentlich zu einer Ulceration und zu einer geringfügigen Leukozyteninfiltration der Submukosa.
In der Praxis besteht bei hohen Dosen die Gefahr der Auslösung intestinaler Symptome und anderer Vergiftungserscheinungen, die in Einzelfällen akute Lebensgefahr heraufbeschwören können.

OECONOMOS (256) berichtet von 15 Kranken die er mit einer 30 %igen Suspension 2 - 3mal mit 5-tägigem Intervall behandelte. Er erzielte 5 Heilungen, 7 Besserungen und 3 Mißerfolge. Meist kam es zu einer vorübergehenden Cystitis.

Er weist ebenso wie FIRSTATER darauf hin, daß kein Podophyllin in die Urethra oder an das äußere Genital gelangen darf, da dort leicht entzündliche Reaktionen eintreten.
GOETZEN (127) konnte 1953 keinerlei Änderung der Befunde feststellen. RICHARDSON (282) ist der Meinung, daß diese Methode keinen Wert bei infiltrierendem Ca hat, aber gute Chancen bei der Papillomatose, wodurch sich die Cystektomie vermeiden läßt. FIRSTATER (107) stellte 11 Fälle vor; 5 wurden zuvor chirurgisch und nur die Rezidive mit Podophyllin behandelt. 6mal wurde nur Podophyllin instilliert. In allen, allerdings ausgewählten Fällen, konnte eine Heilung verzeichnet werden. Nach einer Sensibilitätsprüfung gibt dieser Autor in 4 - 7-tägigem Intervall nie mehr als 20 ccm auf einmal und höchstens eine 30 %ige Suspension.

Thio-TEPA

Es handelt sich um ein Triaethylenphosphoramid, das z.B. bei Versuchen von McDONALD und HILL (229) in einem sehr hohen Prozentsatz das Wachstum von BT hemmte. Auch REYNOLDS, SCHULTE, MILLER und HALES (281) sahen hierin einen günstigen Effekt. VEENEMA, DEAN jr., ROBERTS, FINGERHUT, CHOWHURY und TARASSOLY (351) gaben 60 mg in 30 - 60 ccm Wasser oder physiologischer NaCl-Lösung für 2 Stunden in die Blase (Lagerung im Turnus 15 Min. Rücken, re. Seite, Bauch und linke Seite) oder sie injizierten direkt 40 - 60 mg in 20 - 30 ccm physiologischer NaCl-Lösung in den Tumor.

Ergebnisse bei 16 Kranken: (MARSHALL)

Grad 1 - 4 (BRODERS), Stadium A:	10 Patienten
Tu vollkommen zerstört	4 Patienten
Tu teilweise zerstört	6 Patienten

2mal Behandlung noch nicht abgeschlossen,
4mal TUR des noch verbleibenden Tumorgewebes.

Grad 2 - 3, Stadium B_1 - B_2 : 3 Kranke
1 Patient exitus (Kreislauf)
2 Patienten Tio-TEPA und Bestrahlung (Co-60 2000 r) -Zerstörung.

Grad 3 - 4, Stadium C - D : 3 Kranke
kein erkennbarer Effekt.

Er stellte eine meist nur geringe Wirkung auf das Knochenmark durch Rückgang der Leukozytenzahl fest. Das Blutbild normalisierte sich im allgemeinen 2 - 3 Wochen nach Abschluß der Behandlung wieder.

ESQUIVEL, MACKENZIE und WHITEMORE jr. (102) stellten fest (nach durchschnittlich 7 Instillationen), daß sich von 8 histologisch gesicherten Papillomen

3 vollkommen und 2 teilweise zurückbildeten, während bei 7 Fällen mit Ca Stadium B nur eine teilweise Destruktion eintrat.

5 - Fluorouracil

DEREN und WILSON (89) berichteten über 10 Fälle; bei sämtlichen konnte mit diesem Antimetaboliten ein Rückgang beobachtet werden. Andere Autoren, u. a. auch WOODRUFF, MURPHY und HODSON (380), bestrahlten zusätzlich, wobei die notwendigen Strahlendosen geringer als normal sind.

Aktinomycin D

ESQUIVEL jr., MACKENZIE und WHITEMORE jr. (102) beobachteten hierbei einen ähnlichen Effekt wie bei 5 - Fluorouracil. Sie erzielten damit in einem von vier Fällen einen Tumorrückgang.

Bayer E 39 (Trenimon)

SIEVERS und MARZOLI (138) beobachteten nach Bayer E 39-Gaben Leukopenien. Bei Kombination mit Bayer DG 428 kam es zum Rückgang der Beschwerden. Eine wirkliche Rückbildung der Geschwulst konnten sie nie verzeichnen, höchstens eine Wachstumshemmung und eine gewisse Schmerz- und Symptomfreiheit. Ähnliche Erfahrungen machten BIBUS und SALOMON (35).
SACHSE (295) sah im unmittelbar mit Tremonium injizierten Tumorgewebe (wie auch im mitbetroffenen gesunden Gewebe) Nekrosen mit Blutungsneigung. Die gesunde Schleimhaut reagierte mit hochgradiger Entzündung. Histologisch ergaben sich keine morphologischen Veränderungen, wie sie für E 39 typisch sein sollten.

Chlorpactin XCB (Oxychlorosen)

In den letzten Jahren haben eine Anzahl Berichte vom Chlorpactin XCB als wundirrigierendem Agens während der Behandlung von Carcinomen gesprochen. RUSSEL (294) gab eine 0,5 %ige Lösung in physiologischer NaCl in einem Fall von extensivem Übergangsepithel-Ca (ca. 1000 ccm je 24 Stunden, 12 Tage lang) unter kontinuierlicher Durchspülung. Nach ca. 10 Tagen verschwand der Makrotumor, nach einem Monat war das gesamte Gewächs verschwunden.

Viscum album

LERCI und von MAY (194) behandelten mit dem Präparat Iscador 15 Patienten; 9 haben die 3-Jahresgrenze, 4 die 5-Jahresgrenze, 2 die 10-Jahresgrenze überschritten. Auffallend war das wenig gestörte Allgemeinbefinden der Kranken.

Endoxan

KLINGELHÖFFER (179) untersuchte seine Wirkung auf BT. Er konnte keinerlei Effekt feststellen.

Trypsin

TRUSS und HASCHE - KLÜNDER (345) versuchten damit eine Behandlung bei fibrinbildenden Blasenerkrankungen im Experiment ohne besonderen Erfolg.

Proresid

Auch dieses Zytostatikum brachte bis auf einige Teilerfolge keinen wesentlichen Fortschritt.

Vielerlei Ansätze zu einer Chemotherapie bei BT sind gemacht worden. Einzelne Autoren weisen Erfolge nach. Doch hat sich bisher noch kein Präparat als so wirksam erwiesen, daß es zu einer allgemeinen, routinemäßigen Anwendung ermutigt hätte. Darin sollte man jedoch eher einen Anreiz sehen, weitere Untersuchungen vorzunehmen.
In den letzten Jahren wurden die Erfahrungen der kulturellen Weiterzüchtung menschlichen Gewebes immer größer (202). Vielleicht gelingt es eines Tages durch Biopsie gewonnenes Material routinemäßig in Gewebskulturen (ähnlich Bakterienkulturen) weiterzuzüchten und diese dann gegen verschiedene Cytostatika zu testen. Damit würde eine individuelle, auf das jeweilige Gewächs zugeschnittene Therapie ermöglicht werden.

Rezidive - spontane Zurückbildung

Rezidive

Im vorausgehenden und auch im folgenden Teil wird häufig von sog. Rezidiven gesprochen. Der Ausdruck ist jedoch verallgemeinert angewendet.
Sog. Rezidive können auf 5 verschiedene Arten entstehen:

1. Bereits vorhandene kleine Tumoren werden bei der Operation übersehen,
2. Tumoren, die sich z. Z. der Operation erst angebahnt haben oder echte Mikroherde - vom Auge nicht erfaßbar - können sich zu Makrotumoren entwikkeln,
3. mit der Operation wird zwar oft der Primärtumor entfernt, aber falls nicht eine zusätzliche Harnableitung vorgenommen wird, bleibt auch postoperativ die Aktivität des Carcinogens bestehen, so daß auf bereits praktiziertem Weg neue Tumoren entstehen. Dies gilt vor allem bei berufsinduzierten Tumoren, wenn der Beruf nicht gewechselt wird und bei endogenen, durch Störung des Tryptophanstoffwechsels induzierten Gewächsen.

4. Eine Tumorzellaussaat an empfindlichen Stellen (z.B. Resektions- oder Fulgarationsstellen) läßt dort neue Herde entstehen.
5. GOLDBLATT (129) zeigte, daß Gewebe, die in Regeneration begriffen sind, eine gesteigerte Glucuronidaseaktivität aufweisen. An Resektionsstellen werden daher besonders leicht konjugierte carcinogene Substanzen katalytisch gespalten, so daß als lokales Rezidiv angesehene Tumoren echte Neubildungen sein können.

Daraus folgt, daß ein Großteil der sog. Rezidive echte Neubildungen sind. Die Tendenz dazu bleibt solange bestehen, wie die Mukosa carcinogenen Stoffen ausgesetzt ist, mögen sie exogenen oder endogenen Ursprungs sein.

Spontane Rückbildung von BT

Die ersten Mitteilungen hierüber stießen auf Skepsis (328), da im Autonomwerden und Entarten der Krebszellen ein Teil ihres Wesens liegt (84). Wohl kann der Organismus mit einzelnen Krebszellen, vielleicht auch mit kleinen Gewebsverbänden fertig werden, mit größeren Geschwulstbildungen jedoch so gut wie niemals (21). FRAUCHINGER (115) kam 1929 auf Grund der Prüfung von entsprechenden Unterlagen zu der Ansicht, daß theoretisch diese Möglichkeit bestehe, daß jedoch bis dahin kein wissenschaftlich stichhaltiger Beweis angetreten worden sei. Trotzdem gibt es eine Reihe von Veröffentlichungen, in denen eine spotane Rückbildung mitgeteilt wurde. SCHÜTZE (305) beobachtete nach Unterbindung der Art. hypogastrica bei einer Papillomatose innerhalb von 3 Monaten ein fast vollständiges Verschwinden des Tumorgewebes. Nach Anlegung einer Ureterosigmoidostomie wurden u.a. von GOLDBERG (128) ein Tumorverschwinden festgestellt. SCHMITZ (301) stellte folgende Tabelle zusammen, welche die nach Harnableitung beobachteten Fälle erfaßt:

Autor		Fälle	Zeit der Urinausschaltung in Wochen
PEARSE	1943	2	8
DAIVIS	1948	2	6
TRABUCCO	1948	1	24
GOLDBERG	1950	1	3
ABESHOUSE	1951	3	1, 8, 12
FORT	1951	1	3
GIRONCOLI	1951	3	4 + 1, 6 + 10, 40
SCOTT	1951	1	12
BOEMINGHAUS	1953	1	12
BROSIG	1953	1	6
SCHMITZ	1963	1	16

1964 berichtete HÜSCH (159) über einen 61-jährigen Kranken mit histologisch gesichertem, fortgeschrittenem, bereits in die Knochen metastasierten Blasencarcinom. Als einzige Therapie wurde der Kranke über lange Zeit mit Endoxan behandelt. Nachdem die letzte Cystoskopie deutlich pathologische Befunde ergeben hatte, gab der Patient 5 Monate später ausgesprochenes Wohlbefinden an, die Cystoskopie war o. B. Es fragt sich, wieweit diese spontane Rückbildung innerhalb von 5 Monaten durch die vorherige Endoxantherapie beeinflußt wurde.

III. STRAHLENTHERAPIE

Man kann folgende Verfahren unterscheiden:

a) Einpflanzung radioaktiver Stoffe in die Geschwulst auf transurethralem oder transvesikalen Weg;
b) das Einbringen radioaktiver Suspensionen mittels Instillation, Injektion oder Applikation in einem Ballon;
c) externe Bestrahlung - Röntgen, Tele-Cobalt, Betatron;
d) Kombination chirurgischer und strahlentherapeutischer Verfahren.

Wie üblich in der Medizin gibt es auch hier kein Allheilverfahren, sondern man muß je nach Möglichkeit die günstigste aussuchen (142). In eindeutiger Weise ist jedoch heute die Supervolttherapie allen herkömmlichen Verfahren überlegen. Für eine erfolgreiche Strahlentherapie der Blasentumoren ist eine ständige Zusammenarbeit zwischen Urologen und Radiologen eine der Grundbedingungen.

Der Urologe stellt die exakte Tu-Diagnose unter Ausnützung aller ihm zur Verfügung stehenden Maßnahmen, einschließlich einer exakten Diagnostik der Harnwege. Stauungen und Abflußhindernisse müssen vor Beginn der Bestrahlung chirurgisch beseitigt werden, denn oft verstärken sich diese durch den Reiz der Strahleneinwirkung (Cystitis, bullöses Ödem etc.) und können damit zu echten Komplikationen werden. Auf alle Fälle führen sie zu einer zusätzlichen Belastung des Kranken. Nach Abschluß der Bestrahlung liegt dann die Weiterbehandlung und die cystoskopische Kontrolle wieder beim Urologen. Er hat sich mit eventuellen schwerwiegenderen Komplikationen wie schweren Cystitiden, Ureterstenosen oder anderen Harnabflußstörungen, Schrumpfblasen und Rezidiven zu befassen.

1. Verfahren, bei denen die Strahler direkt in die Blase gebracht werden

Spickung

Hierzu werden hauptsächlich Radium- oder Radonnadeln benutzt, die ca. 1/2 cm tief in die Schleimhaut eingestochen werden. Soweit die Tumoren noch nicht in die Muskularis infiltriert sind, kann man damit gute Erfolge erzielen. Die 5-Jahresheilungen schwanken zwischen 21 und 63 % (285). DONKER (93) erzielte bei nicht infiltrierenden Tumoren 62 % 5-Jahresheilungen bei Infiltration in die Muskularis 30 - 40 %.
Als sehr schwierig kann sich bei dieser Methode später das Wiederauffinden der Nadeln zwecks Entfernung gestalten.

Die Dosis wird allgemein mit ca. 8000 r, manchmal kombiniert mit extravesikaler Röntgenbestrahlung, angegeben (285).

Benützung von Fäden mit radioaktiven, aufgefädelten Elementen

Es werden z. B. Radiokobaltperlen auf einen Nylonfaden aufgefädelt. Die spätere Entfernung wird dadurch sehr erleichter. Die Einlage kann wie auch bei der eben genannten Methode transurethral oder transvesikal erfolgen.
VERMOOTEN (354) wendet eine Technik an, bei der er nach Freilegung der Blase die Wand mit dem Faden durchsticht. Beim Verschließen der suprapubischen Wunde leitet er die Enden der Fäden heraus und kann dadurch später den Faden leicht wieder entfernen. Neben aufgereihten Perlen können auch Radiokobaltstiftchen in die Fäden eingearbeitet werden, oder es werden Radiotantaldrähte benutzt (Ta 182 ß- und y-Strahler, HWZ 120 Tage (285)).
MEILEN (232) beobachtete bei seinen Kranken keine Unterschiede der Dauer der Radiocystitis oder der Bildung von Schrumpfblasen, ob die Kranken nun 8 - 10000 oder 10 - 13000 r erhalten hatten.

Feste radioaktive Quellen in Ballonen

FRIEDMANN und LEWIS (117) führten 1958 diese neue Form der intrakavitären Behandlung ein, indem sie in einen luftgefüllten Ballon von 4 - 5 cm Durchmesser eine Radiumquelle von 25 mg einbauten. Sie applizieren damit eine Dosis von 6 - 10 000 r. In einer ersten Serie Stad. 1, 2 (BRODERS) erzielten sie 19 (56 %) 5-Jahresheilungen, in einer zweiten 25 (54 %) 3-Jahresheilungen.

Verwendung radioaktiver Lösungen in Verbindung mit Ballonkathetern

Als Strahler werden Kobaltlösungen (Co 60), Radionatrium (Na 24) und Radiobromlösungen (Br 82) verwendet (188). Die relative Tiefenwirkung ist allerdings nicht besonders hoch. Zudem wird die Aktivität nur sehr schlecht ausgenützt, da die zentral befindlichen Anteile der Suspension nicht zur vollen Wirkung kommen (285). Die relative Tiefenintensität beläuft sich bei einem 8 cm Ballon in 1 cm Gewebstiefe auf etwa 50 %, in 3 cm Tiefe auf kanpp 20 % (285). SCHINZ (298) behandelte 61mal endovesikal oberflächliche Carcinome mit Co 60. 35 Kranke starben innerhalb von 2 Jahren, davon 22 am Tumorleiden; 3 blieben 5 Jahre rezidivfrei, 7 x 4 Jahre, 7 x 3 Jahre, 8 x 2 Jahre. Er gab 6000 r in 25 bis 30 Behandlungstagen und beim Rezidiv zusätzlich 4 - 6000 r auf dem Betatron. 2mal platzte ein Ballon (darin liegt die Gefahr dieser Methode).
BRADFIELD und SOMMER (60) kombinierten diese Therapie wegen der geringen Tiefendosis mit einer 250 kV Stehfeldbestrahlung.

Präparierung der äußeren Ballonwand mit Radiokobalt

MARQUARDT (218) verwendet den von RUMMERT und PHILIPP angegebenen Ballonkatheter, wobei die Größen und die radioaktiven Segmente den jeweiligen Bedingungen angepaßt werden. Er sieht nach einer ersten Sitzung von 4000 r und ggf. zwei weiteren von 2000 bis 2500 r nach einer maximalen Beobachtungszeit von 27 Monaten 33 seiner Fälle als geheilt an, 47 als gebessert, 27 als gleichgeblieben, 43 sind verstorben.

Direkte Instillation und Infiltration radioaktiver Lösungen

Auch dieses Verfahren hat nur bei oberflächlichen Tumoren größeren Erfolg (116). KLOSTERHALFEN (181) sieht einen zusätzlichen Erfolg radioaktiver Lösungen darin, daß ein gewisser Prozentsatz des Mittels über die Lymphbahnen aufgenommen wird und so eventuelle Lymphknotenmetastasen eine entsprechende Bestrahlung erfahren. BERGMANN und ZANGGER (28) konnten für Phosphatlösungen in Tierexperimenten einen lymphogenen und wahrscheinlich auch hämatogenen Abtransport nachweisen.

Für eine direkte Injektion ist es notwendig, daß das verwendete Isotop eine kurze

Halbwertszeit besitzt. Deshalb eignet sich besonders gut hierfür eine Chromphosphatlösung, die eine Halbwertszeit von 14,3 Tagen hat. Es kann auch Au 198 verwendet werden (HWZ = 2,7 Tage).
BODEN (39) sah allerdings bei seinen Patienten keinen eklatanten Erfolg mit dieser Methode.
BECKER (25) behandelte 245 Patienten von 1952 - 55 mit Co-Perlen, Ballonsuspensionen, teilweise auch durch Infiltration des Tumors mit radioaktivem Gold. Im Juni 1956 waren noch 244 am Leben. BRACK, NESBUT und EVERETT (59) sahen von 96, mit TUR und Radiogold behandelten, 33 % geheilt, 9,4 % konnten nicht verfolgt werden, 5,2 % Rezidive, 52,1 % tot. Heilung bei oberflächlichem Tu 44 %, der tieferen Tumoren 12,1 %.

Alle diese Verfahren haben nur bei oberflächlichen Tumoren einen Sinn. Ihnen haftet ein relativ hoher Prozentsatz von Spätschäden an, z.B. hämorrhagische Cystitiden, Nekrosen, Fisteln, Abszesse und Ulcera (181, 285). Eine große Gefahr liegt darin, daß die behandelnden Ärzte, Schwestern und Pfleger in sehr engen Kontakt mit radioaktivem Material kommen und daß sich trotz aller Maßnahmen eine radioaktive Verseuchung der Schutzkleidung, der Patientenwäsche, der Instrumente und der Behandlungsräume nicht ganz vermeiden läßt.

2. Extravesikale Verfahren

Konventionelle Röntgentherapie

Im Bereich der konventionellen Röntgenapparate werden zur Beschleunigung der Elektronen Spannungen bis zu 250 kV verwendet. Meist geschieht die praktische Anwendung in Form der Siebbestrahlung (135, 266). Unbefriedigend sind dabei die leicht auftretenden Hautreaktionen (da im Bereich der Haut schon die maximale Dosis wirksam wird) und der relativ schnelle Tiefenabfallquotient, also eine geringe Tiefenwirkung. Daher gibt man heute der sog. Supervolt- oder Megavolttherapie den Vorzug. HELLRIEGEL, SCHWARZ und LOTT (145) führen an, daß die Überlebenszeit von 3 Jahren von 27 % bei der konventionellen auf 60 % bei der Megavolttherapie steigt.

Supervolttherapie

Physikalische Grundlagen

Durchläuft ein elektrisch geladenes Teilchen eine Potentialdifferenz U, so erfährt es einen kinetischen Energiezuwachs von z x U, wenn z = die Anzahl der Elementarladungen des Teilchens ist. Verwendet wird für diesen Bereich der Atomphysik eine neue Energieeinheit 1 Elektronenvolt (eV) = $1,6 \times 10^{-12}$ erg. 1 MeV = 1 000 000 eV. Da Elektronen eine außerordentlich geringe Masse besitzen, erreichen sie schon bei einer Potentialdifferenz von 100 000 Volt mehr als 50 % der

Lichtgeschwindigkeit, bei 1 MioVolt ca. 95 % (27). Für die dazu nötigen hohen Spannungen werden Linear- und Umlaufbeschleuniger benötigt. Die hauptsächlich in der Supervolttherapie verwendeten Geräte sind das Betatron, die sog. Elektronenschleuder und das Tele-Cobaltgerät, das sog. Gammatron.

Betatron

Beim Linearbeschleuniger erfolgt die Beschleunigung durch eine elektromagnetische Wanderwelle, in der sich die Elektronen wie Wellenreiter mitbewegen und ständig Energie aufnehmen (23). Der Nachteil liegt in der großen Baulänge. Das Betatron gleicht diesen Nachteil durch eine kreisförmige Beschleunigung aus. Es arbeitet nach dem Prinzip eines Wechselstromgenerators (27), wobei die Sekundärwirkung durch eine hochevakuierte, ringförmige Röhre ersetzt ist, die einen Durchmesser von ca. 30 - 40 cm haben kann. (Diese Durchmesser genügen für die medizinische Anwendung). Die wuchtigen Ausmaße und das hohe Gewicht des Betatrons werden durch die schweren Magnete verursacht, die nach BECKER und SCHUBERT (27) eine 5-fache Aufgabe zu erfüllen haben:

1. Induktion eines elektrischen Feldes zur Beschleunigung der Elektronen,
2. Führung der Elektronen auf einer Kreisbahn,
3. Stabilisierung der Bahn gegenüber radialen und axialen Abweichungen und gegen Raumladungskräfte,
4. Dämpfung radialer und axialer Schwingungen,
5. Sammlung der Elektronen auf einem engen Gebiet um den Sollkreis.

Die Steuerung, die sich den ständig wechselnden Gegebenheiten anpassen muß, ist äußerst diffizil. Sie läßt z.B. den Zeitpunkt der günstigsten Elektroneneinschießung (nach Durchgang des Nullfeldes) auf wenige Mikrosekunden schrumpfen. Während der Beschleunigung legen die Elektronen Wege von ca. 1000 km zurück. Am Ende der Beschleunigungsphase werden sie durch ein zusätzliches Feld auf ein Target gelenkt (Entstehung superharter Röntgenstrahlen) oder direkt aus einem Fenster herausgeleitet (27). Die Grenzen des Betatrons liegen bei etwa 200 MeV. In diesem Bereich wird die mit der Umlauffrequenz in der 4. Potenz zunehmende Energieabstrahlung gleich dem Energiezuwachs, wodurch ein Gleichgewicht eintritt (27). Bei den hohen Geschwindigkeiten der Elektronen spielt der Massenzuwachs eine ins Gewicht fallende Rolle. Die relativistische Masse ist gemäß dem Einstein'schen Relativitätsprinzip nicht konstant, sondern es ergibt sich

$$m = \frac{m_o}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$$

m = relat. Masse
m_o = Masse bei $v = o$
v = Geschwindigkeit
c = Lichtgeschwindigkeit

Bei Annäherung der Lichtgeschwindigkeit wird v = c, so daß die Masse gegen unendlich ansteigt.

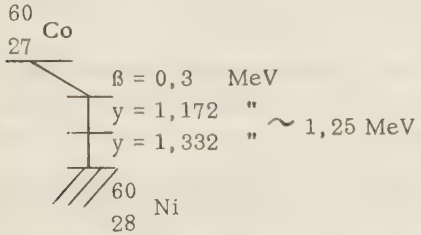
Tele-Curie-Geräte

Die Betatronstrahlung erfolgt nicht kontinuierlich, sondern ultrafraktioniert (50 - 500 Impulse/sec, je nach Gerät), beim Tele-Curie-Gerät dagegen kontinuierlich. Die kontinuierliche Strahlenquelle schließt Störungen von dieser Seite praktisch aus. In ihr liegt aber auch der große Nachteil der Geräte. Da die Strahlung gleichzeitig nach allen Seiten des Raumes kontinuierlich erfolgt, sind umfangreiche Abschirmmaßnahmen notwendig. Da die eigentliche Anwendung nur einen kleinen Sektor der Quelle zur Wirkung kommen läßt und zeitlich eng begrenzt ist (bezogen auf 24 Stunden), bleibt der maximale Teil der Strahlenenergie technisch ungenutzt.

Anforderungen an die Strahlenquelle sind (27):

1. eine möglichst hohe spezifische Aktivität, um eine große Gesamtaktivität auf kleinem Raum unterbringen zu können (Problem der Abschirmung),
2. eine lange Halbwertszeit, um die Quelle über einen langen Zeitraum ohne merkbaren Intensitätsabfall benutzen zu können.

Die Herstellung der Quellen kann im Atomreaktor durch Bestrahlung inaktiver Stoffe erfolgen oder durch chemische Aufbereitung der gewünschten Isotope von verbrauchten Uran (U^{235}_{92})-Ladungen. Co 60 erweist sich in seinem Verhalten als besonders günstig, sowohl bei der Herstellung, als auch in der Halbwertszeit von 5,27 Jahren. Es hat folgendes Zerfallsschema (27):



Die ß-Strahlung kann bereits durch eine geringe Materialschicht abgeschirmt werden.

Die vom Betatron gelieferte ultraharte Rö. -Strahlung liegt als kontinuierliches Bremsspektrum vor, eine Co-60-Bestrahlung ist demnach einer Röntgenstrahlung von 2,5 MeV gleichzusetzen (27).

Wirkungsweise der Strahlen

Die Einwirkung erfolgt auf physikalischem und chemischem Weg. Die primäre Wirkung zeigt sich durch Veränderungen an den Makromolekülen der Zelle (299).

Zunächst werden die Moleküle, welche die Zellkerne, das Plasma, die in beiden vorhandenen Strukturen wie Chromosomen, Mitochondrien, Mikrosomen, den Golgiapparat und andere Zellgranula, sowie die Kern- und anderen Membranen aufbauen, beeinflußt. Die Einwirkung kann "direkt" durch Treffer der erzeugten Ionen und auch "indirekt" durch freie Radikale und deren Produkte (H-Radikale, OH-, H_2O_2, H_2O) eintreten (299). Am DNS-Molekül beobachtet man eine verstärkte Verknäulung der DNS-Fäden, einen Brückenschluß durch Wasserstoffbrücken zwischen verschiedenen Fäden sowie eine Desorganisation der Spiralisierung. Insbesondere können Doppelspiralen zerbrechen, sich verknäulen, sich verzweigen usw. Sowohl das Molekulargewicht als auch der Radius der Spiralen verändert sich in Anhängigkeit von Dosis und Dosisleistung (27).
Die sekundären Folgeerscheinungen sind außerordentlich vielfältig. In den Chromosomen kommt es zu Punktmutationen, Brückenbildung und Translokationen. Diese Schäden können bei der nächsten Teilung auf die Tochtergenerationen weitergegeben werden. Unter den Stoffwechselstörungen stehen die des Nucleinsäurestoffwechsels an erster Stelle (HEVESY (149)). Andere, wie der KH-Stoffwechsel, sind weniger empfindlich. Bei Dosen von 5 - 20 000 r macht sich eine Hemmung der anaeroben Glykolyse bemerkbar. Störungen der Zellatmung beobachtet man in der Regel erst bei 20 - 100 000 r (27).

Die Durchlässigkeit der Membranen und die Viskosität des Kern- und Zellplasmas wird verändert. Dies führt zu wesentlichen Abweichungen in der Zusammensetzung des Nucleo- und Cytoplasmas. Das Zellplasma verliert beispielsweise K-Ionen und nimmt Na-Ionen auf, ein erhöhter Na-Spiegel hemmt aber die Synthese der DNS und die Zellteilung (299). In extremen Fällen werden die Membranen ganz zerstört, so daß normalerweise getrennte Fermente und Substrate zusammenkommen, das Plasma ausfließt und die Zelle abstirbt.

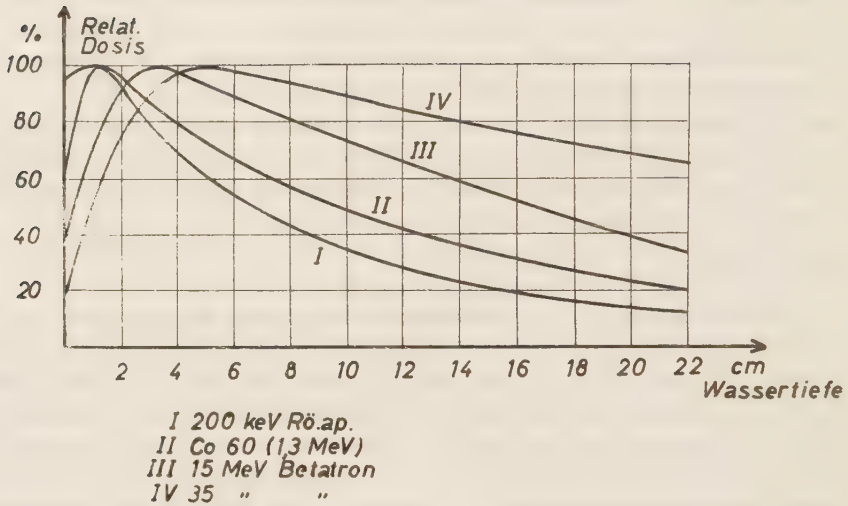
ALBERTI und POLITZER (2) stellten bei Bestrahlung zuerst einen Anstieg der Zellteilung fest, auf den dann ein Abstieg bis auf ein Minimum folgte. Später folgte wieder ein Anstieg, falls nicht bereits Sterilität vorlag.

Die biologische Strahlenempfindlichkeit ist von Temperatur, Sauerstoffgehalt des Gewebes, Alter, Geschlecht und Funktionszustand des betreffenden Objekts abhängig. Sie vermindert sich bei Gegenwart bestimmter chemischer Substanzen, sog. Schutzstoffe (27). Diese stören die Energieleitung, die Wanderung oder den Transport; andere greifen in die Sekundärreaktionen ein und wieder andere unterstützen reparative Vorgänge. Nach ELDJARN (100) werden z.B. S-H-Körper der Cystein-Cystin-Gruppe an SH-Gruppen der empfindlichen biologischen Strukturen angelagert, dabei entstehen Disulfidbrücken. Wird nun bei einem Teilchendurchgang Strahlenenergie auf strahlenempfindliche Strukturen übertragen, dann gelangt diese durch Leitung vorzugsweise an die Disulfidbrücken und sprengt sie

auf. Die Disulfidbrücken wirken gewissemaßen wie ein Blitzableiter und können Strahlungsenergie unschädlich machen. In entsprechend hoher Konzentration können zahlreiche organische Substanzen (u. a. Gelatine, Peptone usw.) einen Schutzeffekt hervorrufen (27). In eine weitere Gruppe von Schutzstoffen gehören Organextrakte und Zellsuspensionen von Milz und Knochenmark.
Unter den Strahlensensibilisatoren steht Sauerstoff mit an erster Stelle. Mangel verringert gewöhnlich die Empfindlichkeit. Außerdem kann er auf Grund seines diradikalen Charakters H-Ionen, OH-Radikale und andere Radikale einfangen, wodurch neue Radikale entstehen (27).

Dosisverteilung im Gewebe

Unter Dosis versteht man in der Strahlenphysik im Gegensatz zur Pharmazie nur den wirksam werdenden Anteil (27). Für die Verteilung im Gewebe spielen die Art der verwendeten Strahlen, die jeweilige Energie und Streuung sowie Adsorption, die jeweiligen Bestrahlungsbedingungen wie Stehfeld, Bewegungsfeld, Gitter usw. eine Rolle. Mit zunehmender Strahlenenergie rückt das Dosismaximum weiter in die Tiefe. Die Sekundärelektronen von Quantenstrahlen hoher Energie haben eine größere Wellenlänge als die von konventionellen Röntgenstrahlen. Die durch sie erzeugten Ionisationen treten daher nicht an der Stelle der primären Strahlenabsorption, sondern entlang den Bahnen der Sekundärelektronen auf, wobei die Ionisationsdichte am Ende der Bahnen besonders groß ist. Die Sekundärelektronen bewegen sich hauptsächlich nach vorn in Richtung der sie erzeugenden Strahlung. Diese besondere Wirkung energiereicher Strahler wird als Aufbaueffekt (built-up-effect) oder Transitionseffekt bezeichnet. Er führt dazu, daß das Dosismaximum in die Tiefe rückt (27). So liegt das Dosismaximum für die Co-60-Strahlung in wasseräquivalentem Gewebe bei etwa 3 - 5 mm Tiefe, für 15 MeV-Ro in 30 mm Gewebstiefe (358). Bei Energien über 20 MeV wächst die Tiefendosis so weit an, daß bei einer Durchschnittsdicke des menschlichen Körpers von 20 - 25 cm die Austrittsdosis an der Rückseite des Körpers die Eintrittsdosis an der Oberfläche übersteigt (27).
Die folgende Skizze nach SCHITTENHELM (30) zeigt die relative Tiefendosis in Anhängigkeit von der Quantenenergie:



Bei Zunahme der Energie tritt eine Abnahme der Streustrahlung ein. Sie sinkt nach WACHSMANN (358) von 63 % bei 1 MeV auf 1 % bei 50 MeV. Eine Zunahme des Fokushautabstandes von 50 cm auf 100 cm bei einer 15 MeV Rö. -Bestrahlung bewirkt in 10 cm Gewebstiefe einen Dosisanstieg von 77 % auf 84 %, in 20 cm Tiefe von 45 % auf 58 % (WACHSMANN und DIMOTSIS (356)).
HEINZLER, HOH und MOHR (143) geben geringere Werte an. Ein weiterer Vorteil der hohen Quantenenergie ist das Wegfallen der Unterschiede in der Strahlenabsorption von Geweben unterschiedlicher Dichte und Ordnungszahl. Beispielsweise wird durch einen 5 cm starken Knochen die Strahlenintensität nur um 3 % mehr abgeschwächt als durch die gleichdicke Schicht Wasser (27).

Bestrahlungstechnik

A) Stehfeldbestrahlung
   a) Einzelfeld
   b) Gegenfeld
   c) Mehrfeld

   Je nach Art und Anordnung kann man die für die Situation günstigste Dosisverteilung in der Tiefe erreichen. Die Hautbelastung nimmt bei Verwendung von mehreren Feldern entsprechend ab.

B) Bewegungsbestrahlung
Sie ist eine sinnvolle Weiterführung der Mehrfeldbestrahlung. Vorteile sind nach WACHSMANN (357):

1. Größerer Hautschonungseffekt.
2. Der Dosisabfall vom Maximum erfolgt in allen Richtungen gleichmäßig und stets relativ steil. Keine Einstrahlkanäle. Damit kann die Dosis im gesunden Gewebe auf ein Minimum verringert werden.
3. Die Einstelltechnik erfordert nur zu Beginn eine genaue Lokalisation; Dosisverteilung und Herddosis lassen sich leichter berechnen.
4. Die Dosisverteilung kann durch exzentrische Pendelbestrahlung dem Herd anmodelliert werden.

C) Siebbestrahlung
Anwendungsbereich bei sehr großen Feldern; sehr großer Gewebsschoneffekt. Es gibt positive Siebe, Platten mit Bohrungen und negative, wobei an Stelle der Bohrungen auf der Quelle fokusierte Wolframbolzen angeordnet sind (26).

Herdlokalisation und Bestrahlungsplanung

Die exakte Lokalisierung des Tumors ist für die Einrichtung der Quelle Vorbedingung, kann aber oftmals schwierig sein (114). Im allgemeinen werden Röntgenmeßaufnahmen angefertigt, deren Daten auf Körperquerschnittsschema eingetragen werden (diese kann man durch ein flexibles Abformband oder einen Abtastbogen gewinnen). Sämtliche Größen werden in natürlichem Maßstab auf Papier übertragen. Alle für die Einstellung wichtigen Werte können durch Auflegen von transparenten Isodosenfolien, die in natürlicher Größe für alle möglichen Querschnitte vorliegen, schnell und exakt ermittelt werden.

Praxis der Supervolttherapie

Für die Praxis ergeben sich noch einmal kurz zusammengefaßt folgende Vorteile der Supervolttherapie:

1. Aus bereits angeführten Gründen bleibt die Hautdosis relativ niedrig (23, 114, 122), z.B. bei Tele-Co- Hautdosis 30 - 60 % der Maximaldosis (87). Es kommt daher selten zu schweren Hautreaktionen.
2. Die erreichbare Tiefendosis ist hoch und homogen (23, 114, 122).
3. Die Austrittsdosis wird im allgemeinen gut vertragen und liegt bei ca. 30 - 60 % der Maximaldosis (122).
4. Die praktisch unterschiedslose Energieabsorption der einzelnen Gewebe ermöglicht Tumorbestrahlungen, auch wenn das Gewächs durch Knochen abgedeckt ist (122, 190).
5. Nur geringe Streustrahlung (86, 190).

6. Die Systemreaktion bleibt im allgemeinen, bezogen auf den Therapieerfolg, gering, so daß eine notwendige chirurgische Nachbehandlung nach einem gewissen Zeitabschnitt durchaus möglich ist (114).

Indikationen

Ein Ansprechen kann man nur dann erwarten, wenn der betreffende Tumor radiosensibel ist. Die Sensibilität nimmt vom pap. Ca über das Ü-Ca ab, so daß beim Plattenepithel-Ca der Erfolg fraglich ist (86, 292). Nach 2 Monaten soll man einen Erfolg der Bestrahlung am Tumor sehen. Ist nach 4 Monaten noch keine Besserung eingetreten, so ist mit einer fehlenden Empfindlichkeit oder einem Rezidiv zu rechnen (90).

A) Eine Bestrahlung ist sinnvoll und erfolgversprechend:
   1. bei ausgedehnten, transurethral nicht zu beherrschenden Papillomatosen als Alternative zur Cystektomie;
   2. bei pap. Ca, Stadium B-C, wenn eine Teilresektion keinen Erfolg verspricht oder nicht möglich ist, eine Cystektomie aber vermieden werden soll. Wenn die Rezidive häufig und in kurzen Abständen oder multipel auftreten;
   3. bei Ü-Ca sollte man schon bei B_1 bestrahlen, unbedingt aber nach dem ersten Rezidiv, ansonsten wie 2.),
   4. Plattenepithel-Ca. Hier sollte in jedem Fall sofort mit einer Bestrahlung begonnen werden.
   5. In allen Fällen, in denen sich histologisch eine Veränderung zu größerer Malignität zeigt.

B) Erfolg fraglich:
   Die Bestrahlung kann noch Erfolge zeitigen in Fällen, in denen es sich erst um das Übergangsstadium der regionalen Metastasierung handelt, also Stadium C - D_1.

C) Nur Palliativ:
   In allen Fällen, in denen besonders tief infiltrierende, besonders bösartige Karzinome vorliegen und bereits Stadium D_1 erreicht ist, und in allen Fällen von D_2 hat die Bestrahlung nur noch palliativen Charakter. Man kann hiermit vielleicht eine gewisse Lebensverlängerung und eine Kontrolle von Hämaturie und Schmerzen erreichen.

Kombination von Chirurgie und Strahlen

Diese Kombination hat sich bestens bewährt, vor allem eine planvolle Resektion und darauffolgende Nachbestrahlung (32, 142, 144, 166, 210, 212, 339). Die

Belastung, der der Kranke ausgesetzt wird, ist oftmals geringer als bei einer ausgedehnten Operation mit gleicher Erfolgschance. Von einigen Seiten sind Versuche gemacht worden, durch Bestrahlung vor der Operation einen günstigen Heilverlauf zu erzielen.
WHITEMORE jr., PHILIPPS und GRABSTALD (371) behandelten eine Gruppe von 50 Kranken und beobachteten sie. Sie wurden zuerst bestrahlt und 1 - 3 Monate nach Abschluß der Bestrahlung (nach vorheriger cystoskopischer Kontrolle) cystektomiert. Es zeigten sich keine besseren Ergebnisse als bei rein chirurgisch Behandelten; auch erwies sich beim Vergleich der zweijährigen Überlebenszeit kein statistisch nachweisbarer Unterschied. Ähnliche Versuche unternahmen GALLEHER, YOUNG, BEYER, BLOEDORN und DOW (120), die jedoch noch nicht abgeschlossen sind. Vielleicht ist durch eine Aufteilung in Bestrahlung - Operation - Bestrahlung ein Vorteil zu erzielen. Vor größeren Operationen könnte man durch einen "Strahlenstoß" (ca. 1000 - 2000 r innerhalb von 2 - 4 Tagen) eine deutliche Schädigung des Tumors erreichen und müßte dann, noch bevor es zu einer Strahlenreaktion kommt, operieren. Falls dabei eine Ausschwemmung von Tumorzellen in Lymph- oder Blutbahnen eintritt, wäre die Gefahr der Fernmetastasierung geringer, da die forttransportierten Zellen eine verminderte Vitalität besitzen. Im Anschluß an die Operation, nach einem noch näher zu bestimmenden Zeitabschnitt (Wundheilung), würde dann die Bestrahlung fortgesetzt.

Dosis

a) kurative Dosis:
Als kurative Dosis werden durchschnittlich 6000 r angesehen (67, 120, 131, 137, 141, 200, 212, 289, 290, 292) bei einer Tagesdosis von 200 r. Der Zeitraum der Verabreichung schwankt zwischen 4 und 8 Wochen. Einige Autoren geben bis zu 7000 r und mehr (240, 342, 343).

b) palliative Dosis:
3 - 4000 r werden im allgemeinen hier als adaequat angesehen (67, 131, 240, 289, 290).

Zusammenstellung der Ergebnisse der Supervolt-Therapie einiger Autoren:

TRIAL und ROZE (342) beobachteten bei 60 Kranken 2 Monate post radiationem:
16 x Verschwinden des Tumors
13 x bedeutende Besserung
21 x mittelmäßige Besserung
16 x unverändert.

COLBY und SNIFFEN (76, 77) konnten 1946 bei 130 Kranken in 5 % der Fälle eine 5-Jahresheilung und mehr nachweisen.

DICK (90) 107 Fälle:

Stadium A	73,3 %	5 Jahre
	76,2 %	3 Jahre
Stadium B_1	68,8 %	5 Jahre
	79,1 %	3 Jahre
Stadium B_2	16,6 %	5 Jahre
	30,4 %	3 Jahre
Stadium C	0 %	5 Jahre
	9 %	3 Jahre
Stadium D_1	9 %	2 Jahre
Stadium D_2	1 Patient über 1 Jahr.	

MILLER, CRIGLER und GUINN(240), 324 Patienten:

Stadium	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre
0	60 %	30 %	22 %
A B_1	88 %	57 %	33 %
B_2 C	61 %	42 %	33 %
D_1 D_2	37 %	11 %	6 %

RUSCHE und JAFFE (292):

Grad 1 : einzelne oder multiple pap. Tu bis maligne
2 : einzelne oder multiple inf. Tu ohne Ausbreitung durch die Blasenwand
3 : Inf. Tu, die die Blasenwand überschreiten, ins perivesikale Gewebe, mit oder ohne regionale Lymphknotenmetastasen
4 : Infiltrierende Tumoren mit Fernmetastasen

nach 3 Jahren:

		U-Ca	Adeno-Ca	Pl. ep. Ca	undif.
Befinden	Anzahl				
gut	16	10	1	4	1
weniger gut	5	4	1	-	-
schlecht	9	5	-	3	1

		klin. Grad				lebend	tot
		1	2	3	4		
Befinden	Anzahl						
gut	16	5	6	4	1	15	1
weniger gut	5	-	-	3	2	3	2
schlecht	9	-	1	4	4	3	6

GOODMAN und BALFOUR (131), 2 Jahresüberl.

Stadium	Grad (BRODERS) 1	2	3	4	kein Grad	zusammen	lebend	tot
A	0	0	2	2	1	5	3	2
B_1	1	8	3	0	0	12	9	3
B_2	1	3	5	1	2	12	7	5
C	0	2	9	8	0	19	9	10
D	0	1	0	0	0	1	0	1
zusammen	2	14	19	11	3	49		
lebend	2	9	7	8	2		28	
tot	0	5	12	3	1			21

Komplikationen und Rezidive bei hochenergetischer Bestrahlung

Die bereits auf zellularer Ebene angeführte Wirkungsweise bewirkt eine Cytostasis des Gewebes umgekehrt proportional zur Differenziertheit (70, 71). Es tritt eine Förderung des Bindegewebes ein, die durch die Stadien des interstitiellen Ödems und der nachfolgenden Umgestaltung bis an eine anelastische Fibrosis führen kann. Es folgt eine Sklerosierung der Blutgefäße mit daran anschließender produktiver und degenerativer Veränderung der Neurofibrillen (7, 70, 71). Am bestrahlten Tumor können sich nekrotische Inseln absondern, die sich mit einem hyalinen Inhalt füllen. Bei Überdosierung oder schlechter Verträglichkeit treten ausgedehnte Epithelverluste, fibröse Hyperplasien und Ulcerationen auf. Hyperämische, leicht blutende Zonen mit Teleangiektasien und geschlängelten blutreichen Gefäßen wechseln mit ischämischen Zonen ab. Die schwersten Komplikationen sind dann: völliger Epithelverlust, generalisierte Sklerose der Blutgefäße, ausgedehnte Fibrosis der Blasenwand mit massiver bindegewebiger Substitution der Muskelfasern, Übergreifen auf benachbarte Organe, unaufhaltsame Blutungen, Schrumpfblasen (71). Jede vor der Bestrahlung bestehende Harnabflußbehinderung oder andere Irritation der Blase (z. B. eine Cystitis) verringert die Verträglichkeit. Jede vorausgehende chirurgische Maßnahme größeren Ausmaßes (vor allem die Teilresektion) erhöht die Gefahr der Schrumpfblase (85).
Eine gewisse Cystitis und Proktitis und eine Erhöhung der Miktionsfrequenz tritt in den meisten Fällen ein, verschwindet aber nach einem gewissen Zeitraum wieder. Diese Beschwerden beginnen meist in der 2. Woche nach Behandlungsbeginn (86). RUBIN (290) sah nur 30 % seiner Patienten davon verschont. Die persönliche Disposition des einzelnen spielt hierbei eine wichtige Rolle (130). COU-

VELAIRE und MOZZANI (83) sahen bei 29 Betatron- bzw. Tele-Cobalt-Bestrahlungen 12 Strahlenkomplikationen: 6 Cystitiden; 1 nekrotische pseudotumoröse Läsion; 2 fieberhafte, tödliche Syndrome; 1 unbeeinflußbare Diarrhoe; 2 hypogastrische Fisteln.
MILLER, CRIGLER und GUINN (240) sahen bei ihren Kranken 9 häm. Cystitiden; 5 chronische Ulcera; 6 Blasenkontrakturen; 7 Niereninsuffizienzen; 2 Proktitiden; 2 Darmulcera; 2 Enteritiden und 3 perforierende Vesikorektalnekrosen.

GOODMAN und BALFOUR (131) beobachteten bei 121 Patienten:

Eingeweide-Komplikationen			
	Milde Diarrhoen	32	
	unechte Diarrhoen	9	
	Anal-Riß	1	
	Intestinalobstruktionen	1	
	zusammen	43	(35 %)
Spätfolgen:			
	Proctitis	1	
	Rectal-Ulcus	1	
	Blasendarmfistel	1	
	Rectal-Sigmoid-Stenose	2	
	Intestinalobstruktion	1	
Urogenitaltrakt:			
	Pyelonephritis	5	
	Anurie bei Solitämiere	1	
	Uretersteine	1	
	Epididymo-Orchitis	1	
Spätfolgen:			
	Hämaturie	1	
	Schrumpfblase	16	
	vesiko-ureteraler Reflux	2	

MILLER, CRIGLER und GUINN (240) beobachteten bei 324 Fällen in 48 % Rezidive, zu 95 % traten sie innerhalb der ersten 3 Jahre ein.

In allen Fällen, in denen es zu einem Rezidiv kommt, soll man versuchen, dieses chirurgisch anzugehen. Bei kleineren genügt oft eine TUR, bei größeren Ausmaßen muß die Teilresektion oder Cystektomie in Erwägung gezogen werden, falls nicht bereits der Allgemeinzustand des Kranken jede weitere Maßnahme von vornherein als aussichtslos erscheinen läßt. Eine neuerliche Bestrahlung ist oftmals wegen der bereits voll verabreichten Tumordosis nicht möglich. Außerdem sind die Rezidive bei bereits bestrahlten Blasen vielfach nur noch gering-

gradig radiosensibel.

LEIGNER, TAYLOR und MICHAUD (200) behandelten ihre Kranken mit TUR und bestrahlten sie anschließend. Rezidive und Komplikationen erforderten zusätzlich folgende Maßnahmen:

26 x keine weitere Behandlung
7 x zusätzlich TUR
1 x Metastasenbestrahlung
1 x Blasenplastik nach Cystektomie
2 x Radium intrakavitär
1 x Resektion des kontrahierten Blasenhalses
4 x schwere Infektion und deswegen Hospitalisierung.

Bei unserem Krankengut konnten folgende Rezidive und Komplikationen nach Hochvoltbestrahlung beobachtet werden:
(die Angaben entstammen teilweise den Arzt-Berichten des Rieder-Instituts)

37 x wurde eine Nachbestrahlung durchgeführt. Es wurde damit kurz nach der chirurgischen Behandlung in der folgenden Woche, fast immer jedoch vor Ablauf eines Monats, begonnen. Die kurative Dosis betrug im Durchschnitt 6000 r.
In 9 Fällen wurde bisher bei Kontrolluntersuchungen ein Rezidiv festgestellt (fast immer innerhalb des ersten Jahres) = 24 %.
3 x konnte die Bestrahlung nicht zu Ende geführt werden, da die Kranken ausblieben oder den Abbruch wünschten.
Komplikationen traten in 22 Fällen ein (= 60 %):

4 x schwere Cystitis mit heftigen Beschwerden (in einem Fall daher Abbruch)
5 x größere Ulcera
2 x hämorrhagische Cystitis
2 x Diarrhoen (heftige)
1 x Diarrhoe und Teleangiektasien (Abbruch der Behandlung)
1 x Diarrhoe, inquinale Epithelitis, Elephantiasis penis, Harnröhrenverengung
1 x größerer Schleimhautdefekt, errosive chronische Cystitis, Ulcus, Pollakisurie
1 x Diarrhoe und Proctitis
1 x chron. Cystitis, Ulcus, Harnröhrenverklebung
1 x stärkere Pigmentierung der Leistengegend
1 x heftig rezidivierende Fieberschübe (Zustand des Patienten war bereits sehr weit fortgeschritten)
1 x strahlenbedingter Hydroureter und Hydronephrose
1 x ausgeprägte Schrumpfblase, die eine Blasenplastik notwendig machte.

AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG

Papillome

37 Männer und 10 Frauen

Vorkommen:
- solitär bis kirschkerngroß — 20 x = 43 %
- solitär über kirschkerngroß — 12 x = 26 %
- multipel — 9 x = 20 %
- Papillomatose — 5 x = 11 %

Rezidive:

kein Rezidiv 18 x

1. Rezidiv nach Monate/Jahre — 1 2 3 4 5 6
   Fälle / — 2 4 4 2 1 1
   /Fälle — 6 4 2 1 1

nur ein Rezidiv 6 x; mehr als ein Rezidiv 22 x;
1 x 15 Rez.; 1 x 22 Rez.; 1 x 26 Rez.

Operationsmethoden:

45 x TUR
2 x transvesikal zusammen mit der Prostata
1 x TUR, Teilresektion mit Ureterreimplantation (nach Perforation)
1 x TUR, partielle Cystektomie, Ileocystoplastik (ständige Rezidive bei Papillomatose)
1 x TUR, Cystotomie (nach Perforation)

Komplikationen:

2 x Ulcera
1 x Perforation
1 x Perforation - Nierenschock mit 36-stündiger Anurie, Herzversagen, pseudolobuläre Pneumonie, Agranulocytose
1 x am 4. Tag postoperativ nach transvesikaler Entfernung Stress-Ulcera - Melaena (sehr schlechter AZ)

Überleben:

2 Patienten verstarben postoperativ (57 bzw. 82 Jahre alt);
1 nach 9 Monaten (79 Jahre alt), 2 nach 5 Jahren (72 bzw. 80 J. alt)

Überleben:

Jahre	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	23
Fälle		8	10	6	2	4	4	1		1	1		1		1	1

Aus diesem Ergebnis kann man folgern, daß das Papillom bei sorgfältiger Überwachung ausgezeichnet unter Kontrolle gehalten werden kann und im allgemeinen zu keiner wesentlichen Verminderung der Lebenserwartung führt. Die transurethrale Resektion und Koagulation ist die Methode der Wahl. Alles dabei gewonnene Gewebe sollte jedesmal histologisch untersucht werden, um eine maligne Entartung sofort zu Beginn entsprechend therapieren zu können. Eine Bestrahlung ist grundsätzlich abzulehnen, die möglichen Strahlenschäden rechtfertigen in keiner Weise den zu erwartenden Erfolg. Nur bei ausgeprägter, transurethral nicht beherrschbarer Papillomatose kann eine Bestrahlung als Alternative zur Cystektomie in Betracht gezogen werden.

Karzinome

Die Überlebensraten, die unsere Karzinomstatistik aufweist, sind relativ schlecht. Auch wenn sich bei der Untersuchung noch Stadium A ergibt, kann damit nicht ausgeschlossen werden, daß bereits Mikroherde weiter in der Tiefe vorhanden sind. Ebenso ist der Nachweis und die Feststellung von Metastasen nur sehr bedingt zuverlässig, da bereits ausgestreute Mikrometastasen mit keinem der heutigen diagnostischen Verfahren zu erfassen sind.
In der Mehrzahl der Fälle kommen die Kranken relativ spät in unsere Hände, oftmals erst nachdem sie schon an einer anderen Klinik mit mehr oder weniger gutem Erfolg behandelt worden sind.

Die folgende Tabelle gibt einen ungefähren Überblick der Erfolgschance bei der Einweisung:

	pap. Ca	Ü-Ca	P-Ca	keine Hist.	
gute Chancen	9	4	3	1	17 = 22 %
Erfolg fragl.	7	9	10		26 = 33 %
Palliativ	1	6	10	1	18 = 23 %
infaust	5	3	4	5	17 = 22 %

Papilläres Ca = pap. Ca:
17 Männer und 5 Frauen

Vorkommen: solitär bis kirschkerngroß 2 x
solitär größer 8 x
in den übrigen Fällen multipel oder ausgedehnt

Rezidive: länger als ein Jahr rezidivfrei 9 x
(bis jetzt - 1,1; 1,2; 3 x 1,9; 2; 2,1; 2,7; 3,9 Jahre)
In den übrigen Fällen traten Rezidive meist innerhalb eines halben Jahres auf.

Behandlungsmethoden:

8 x TUR (6 x A, 1 x B, 1 x C)
5 x TUR und Bestrahlung (3 x A, 1 x B, 1 x C)
2 x TUR und Teilresektion (B - 2,1 Jahre, B - 1,9 Jahre)
1 x Nierenfistel, Sectio alta, Unterbindung der A. iliaca interna (B - postoperativ gestorben)
1 x Nierenfistel (D_2 infaust)
1 x cutane Ureteroileoastomie, dann Fistel beiderseits (D_2 infaust)
1 x TUR, nach 4,9 Jahren Sigmoidocystoplastik (A verstorben)
1 x TUR, radikale Cystektomie, Sigmablase (A - 3 Jahre)
1 x Klinik gegen ärztlichen Rat verlassen (B - nach 1,2 Jahren verstorben)
1 x Ureterosigmoidostomie (D_2 nach 1 Monat verstorben).

Stadien nach MARSHALL,
Zeitangaben allein = die Kranken lebten bei Abschluß der Statistik - Dez. 65 - noch.

Komplikationen:

1 x Kreislaufkollaps (TUR B)
1 x Herzstillstand (Nierenfistel B)
2 x Urämie (B, D)
1 x paralytischer Ileus (Ureteroileostomie D)
1 x Pneumonie (D)
1 x protrahierender Nierenschock - Urämie (Sigmoidocystoplastik A)
1 x Behandlungsabbruch, da der Patient nicht mehr erschien.

Überlebensstatistik:

		2 Mo	6 Mo	1 Jahr	1,5	2	2,5	3	3,5	5
A	verst.			1						1
	leb.			2^{++}	1^{+}		$\underline{1}^{+}$ 2^{++} 1^{+}	1		$\underline{1}/$
B	verst.	2	$\underline{1}$	2						
	leb.				1^{+}		1^{+}			
C	verst.				1					
	leb.									
D	verst.	3								
	leb.									

Zeichenerklärung: chir.und strahlentherap. Behandlung _
Befinden: sehr gut $^{+}$
weniger gut /
geht schlecht –

Beispiel: $2^{+}/$ - 2 Kranke nur chir. behandelt, einem geht es sehr gut, dem anderen weniger gut,

$\underline{1}/$ - 1 Kranker, chir. u. strahlentherap. behandelt, es geht ihm weniger gut

Übergangsepithel-Ca = Ü-Ca

18 Männer und 4 Frauen

Vorkommen: 4 x solitär über kirschkerngroß, sonst ausgedehnt

Rezidive: 5 x über ein Jahr rezidivfrei (1,2; 1,9; 2,2; 3,3; 3,8 Jahre)

Behandlungsmethoden:

3 x TUR (1 x D_2, 1 x A, 1 x B)
10 x TUR und Bestrahlung (2 x A, 5 x B, 1 x C, 2 x D_1)
2 x Teilresektion (B - 3,3 Jahre; B - nach 2 Jahren verst.)
1 x Ureterreimplantation - Klinik gegen ärztlichen Rat verlassen (D_1 - 11 Mo verst.)
2 x TUR, Ureterosigmoidostomie (C - 3 Mo verst.; D_2 - 3 Mo verst.)
1 x Teilresektion, Bestrahlung (B - 2,3 Jahre)
1 x TUR + Semikastration; nach 1 Jahr Cystektomie, Sigmablase, Pyelolithotomie (B - 2 Jahre verst.)
1 x Ureteroileostomie, Bestrahlung (B - 6 Mo verst.)
1 x Nierenfistel, Bestrahlung (C - 4 Mo verst.)

Komplikationen:

1 x Urämie, hyperkaliämischer Herzstillstand (D)
1 x Urämie (D)
1 x Hodenentzündung, Urethralabszeß, Nierenstein -- Urämie (Semikastration, Cystektomie, Sigmablase (B))
1 x Kreislaufkollaps (Teilresektion (B))

Überlebensstatistik:

		2 Mo	6 Mo	1 Jahr	1,5	2	2,5	3	3,5
A	verst.					1	1		
	leb.					1+			
B	verst.	1;1	1	2			1		
	leb.				1–		3+//	1+	
C	verst.		1,1						
	leb.								1+
D	verst.	1	2,1	1					
	leb.								

Plattenepithel-Ca = P-Ca

16 Männer und 11 Frauen

Vorkommen: solitär unter kirschkerngroß 3 x
solitär über kirschkerngroß 4 x
in den anderen Fällen ausgedehnt

Rezidive: über 1 Jahr ohne Rezidiv 3 x (1,9; 2,9; 2 Jahre)

Behandlungsmethoden:

4 x nur TUR (Endstadium 2 x B, D_2, C)
10 x TUR und Bestrahlung (4 x A, 5 x B, 1 x D_1)
3 x TUR, Ureterosigmoidostomie und Bestrahlung (B - 2 Jahre, B - 1,7 Jahre, C - 1 Jahr verst.)
2 x Teilresektion und Bestrahlung (B nach 1 bzw. 2 Jahren verst.)
1 x TUR, Teilresektion (B - 1,2 Jahre verst.)
1 x Ureterosigmoidostomie, Cystektomie, Bestrahlung (D_1 - 1,3 Jahre verst.)
1 x keinerlei Therapie mehr möglich (C)
1 x TUR und Ureterosigmoidostomie (D_1 - 5 Mo verst.)
1 x Teilresektion, Bestrahlung, Nierenfistel, Erweiterungsplastik der Blase (mit Colon) (B - 4 Mo verst.)

1 x Cystektomie, Sigmablase, Bestrahlung (C - 1,5 Jahre verst.)
1 x TUR, Ureterosigmoidostomie, Bestrahlung, Nephrektomie (B - 10 Mo verst.)
1 x Klinik gegen ärztlichen Rat verlassen (D_1 - 5 Mo verst.)

Komplikationen:

1 x Urämie, Azidose, Kreislaufversagen (inop. -C)
1 x Herzstillstand Pneumothorax (inop. - B (TUR))
1 x Darmscheidenfistel (TUR, D)
1 x paralytischer Ileus (Colonsigmoidplastik B)
1 x hypostatische Pneumonie (TUR, B)
1 x Urämie, Peritonitis, Lungenembolie (TUR Endstad. C)

Überlebensstatistik:

		2 Mo	6 Mo	1 Jahr	1,5	2	2,5	3	3,5	5
A	verst.				1		1			
	leb.							1/		1+
B	verst.	3	2	1	2;1	2	1			
	leb.					1+	1/			
C	verst.	1	1		1	1				
	leb.									
D	verst.	1	2		1	1				
	leb.									

Statistik der Überlebensraten aller Karzinome:

p = papilläres Ca
Ü = Übergangsepithel-Ca
P = Plattenepithel-Ca
A, B, C, D = Stadien nach MARSHALL

			Mo 2	Mo 6	Jahre 1	Jahre 1,5	Jahre 2	Jahre 2,5	Jahre 3	Jahre 3,5	Jahre 4,5
			pÜP	pÜP	pÜP	pÜP	pÜP	pÜP	pÜP	pÜP	pÜP
A	gest.	bestrahlt				1 1	1	1	1		
		nur chir.									1
	leb.	nur chir.				2	11	2	1	1	
		bestrahlt						1		1	1 1
B	gest.	bestrahlt	13	2	121	2	2	1			
		nur chir.	21	1		2 1		1			
	leb.	nur chir.					1 1	1		1	
		bestrahlt				1		31			
C	gest.	bestrahlt		1		1	1				
		nur chir.	1	11			1				
	leb.	nur chir.									
		bestrahlt								1	
D	gest.	bestrahlt		2		1	1				
		nur chir.	311	12	1						
	leb.	nur chir.									
		bestrahlt									

Die vorausgegangenen Übersichten bestätigen die bereits mehrfach gemachte Feststellung der Abnahme der Heilungschancen mit zunehmender Malignität und Tiefeninfiltration. Die Behandlung kann nicht nach einem Schema erfolgen, sondern muß von Fall zu Fall nach den jeweiligen Gegebenheiten individuell gestaltet werden. Die anschließende Aufstellung muß daher unvollkommen und grob in ihrer Unterteilung sein. Im großen und ganzen haben sich folgende Therapievorschläge bewährt:

Therapievorschläge:

papilläres Ca

Stadium	0 - A	TUR; bei Rezidivhäufung TUR und Bestrahlung; Teilresektion
	B	je nach Sitz und Ausdehnung - TUR und Bestrahlung, Segmentresektion; (Cystektomie)
	C	TUR und Bestrahlung, ausgedehnte Teilresektion oder Cystektomie und Bestrahlung
	D	radikale Cystektomie und Bestrahlung Harnableitung und Bestrahlung

Übergangsepithel-Ca

	0 - A	TUR; sobald Rez. TUR und Bestrahlung oder Teilresektion und Bestrahlung
	B	TUR und Bestrahlung Teilresektion und Bestrahlung Cystektomie und Bestrahlung
	C	TUR und Bestrahlung Teilresektion oder Cystektomie und Bestrahlung
	D	rad. Cystektomie und Bestrahlung Harnableitung und Bestrahlung Bestrahlung

Plattenepithel-Ca

	0 - A	TUR und Bestrahlung; bei großer Ausdehnung Teilresektion und Bestrahlung
	B	TUR und Bestrahlung Teilresektion und Bestrahlung Cystektomie und Bestrahlung
	C	TUR und Bestrahlung rad. Cystektomie und Bestrahlung Harnableitung und Bestrahlung
	D	Harnableitung und Bestrahlung Bestrahlung

Auch bei tiefen Infiltrationsstadien erweist sich die der Bestrahlung vorausgehende TUR als nützlich. Selbst wenn sie nicht das gesamte Tumorgewebe zu entfernen vermag, so wird doch ein Teil des nach der Bestrahlung nekrotisierenden Gewebes entfernt, damit der nachfolgenden Strahlencystitis und anderen Komplikationen so weit wie möglich vorgebeugt.

Die vorausgehenden Übersichtstabellen zeigen die genaue Überlebensrate unserer Kranken. Soweit sie nicht ständig in Behandlung stehen und regelmäßig zu Kon-

trolluntersuchungen kommen, wurden sie schriftlich zu einer Nachuntersuchung aufgefordert. Von den 37 angeschriebenen Patienten kamen 22 zur Nachuntersuchung, 4 x antwortete uns der betreffende Hausarzt und gab Auskunft über den jeweiligen Gesundheitszustand. 5 x erfolgte eine briefliche Antwort auf unseren Fragebogen, nachdem keine Reaktion auf unsere Bitte um Nachuntersuchung erfolgt war. Nur in 6 Fällen reagierten die Angeschriebenen überhaupt nicht. Interessant war die Antwort der Kranken bei der Erhebung einer gezielten Zwischenanamnese über den Grund ihres langen Fernbleibens. Sie hatten sich in der Zwischenzeit wohlgefühlt, keine Beschwerden von Seiten der Blase gehabt und sahen daher ihre Behandlung für abgeschlossen an, auch wenn sie laut Krankenblatteintragung zu weiteren Kontrolluntersuchungen hätten erscheinen sollen und dies auch wußten. Dieser Einstellung muß der Hausarzt entsprechend gegenübertreten und dem Kranken klarmachen, daß zur Erhaltung dieses Wohlbefindens die ständige Kontrolle absolut erforderlich ist, auch wenn er sich augenblicklich wohl und ohne Beschwerden fühlt. In manchen Fällen kann es auch gelingen, durch entsprechende Aufklärung der Angehörigen, eine ständige Nachkontrolle zu ermöglichen. Jede Klinik sollte eine genaue Tumorkartei führen, die der schriftlichen, regelmäßigen Wiedereinbestellung dient. Bei der letzten Untersuchung müßte der neue Termin bereits festgelegt werden und die Ablage einer Terminkarte schematisiert derart erfolgen, daß die Einbestellung mehr oder weniger automatisch zum entsprechenden Zeitpunkt hinausgeht.

Generell betrachtet sind die Überlebenschancen bei Blasenkarzinomen nicht besonders günstig. Es hat hier wenig Sinn prozentuale Zahlen anzugeben, da ja viele unserer Kranken erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit in Behandlung stehen und sich somit keine echten Vergleichszahlen ergeben. Es fragt sich, was kann man tun, um die düstere Prognose etwas zu verbessern. Das primäre Einwirken auf den Kranken sowie das Anhalten zu ständigen Kontrollen an Hand einer Tumorkartei wurde bereits erwähnt. Weiterhin sollte eine regelmäßige Untersuchung aller Personen über dem 50. Lebensjahr erfolgen, um möglichst viele Krankheiten im Frühstadium zu erfassen. Gefährdete Berufe sind schon früher regelmäßig zu kontrollieren.

Schließlich muß die urologische Ausbildung der Ärzte intensiver gestaltet werden. Ein Semester lang eine Wochenstunde ist zu wenig, um wirkliches Wissen zu vermitteln. Für Interessierte besteht zwar die Möglichkeit Spezialkollegs zu besuchen, aber nur wenige nehmen diese Möglichkeit wahr. Wie wichtig eine bessere Kenntnis dieses Fachgebietes wäre, erlebt man schon als Student, wenn man länger in einer urologischen Abteilung tätig ist. Man sieht, wie oft primär eine falsche Diagnose gestellt und wie oft der Ernst eines Primärsymptoms verkannt wird, so daß die Kranken erst zum Urologen gelangen, wenn der Zeitpunkt für

eine echte Heilungschance bereits verpaßt ist.

Von chirurgisch technischer Seite aus kann man sicherlich manche Methode noch verbessern. Eine umstoßende Entwicklung hinsichtlich der Therapie ist meiner Meinung nach im Augenblick auf dem Gebiet der Blasentumoren noch nicht zu sehen. Ein gewisser weiterer Ausbau ist wohl noch im Bereich der Strahlentherapie möglich sowohl hinsichtlich der Technik, als auch in Bezug auf Folgereaktionen und Komplikationen. Bisher gelang es leider noch nicht, gezielt in den Ablauf des in vielen Fällen vorhandenen, gestörten Tryptophanstoffwechsels einzugreifen und damit direkt auf die Tumorentstehung einzuwirken. Die Entwicklung wirkungsvoller Cytostatika war hinsichtlich der Blasentumoren noch von keinem großen Erfolg gekrönt. Ich glaube jedoch, daß dort der Schlüssel für eine wirkungsvolle Therapie der Blasenmalignome liegt.

I. ZUSAMMENFASSUNG

Atiologie

Die Tumoren der Blase machen ca. 0,5 % aller Tumoren aus. Für die Entstehung sind in der Hauptsache chemische Noxen verantwortlich. Die Dauer der Einwirkung spielt eine maßgebliche Rolle. Ein Teil der Substanzen entstammt einem fehlgesteuerten Tryptophanstoffwechsel. Die Noxen werden normalerweise in der Leber an Schwefel- und Glukuronsäuren gebunden und sind in dieser konjugierten Form atoxisch. Durch Erhöhung der ß-Glukuronidase (wahrscheinlich auch Sulfatase und Phosphatase) im Harn kann eine Spaltung der Bindung eintreten, wodurch die Karzinogene frei werden. Weitere ätiologische Faktoren sind Viren und die Bilharziose.

Altersverteilung

Am häufigsten wird das 5. bis 7. Lebensjahrzehnt betroffen, wobei in unserem Krankengut die Männer zweimal so häufig vertreten sind wie die Frauen. Erkrankungen im Kindesalter kommen sehr selten vor.

Einteilung der Blasentumoren

Die häufigsten Blasentumoren sind das Papillom (Pap), das papilläre Carcinom (pap. Ca), das Übergangsepithel-Carcinom (Ü-Ca) und das Plattenepithel-Carcinom (P-Ca). In dieser Reihenfolge steigt auch die Neigung zur tiefen Infiltration und zur Metastasierung. Das Papillom sehen wir grundsätzlich als die unterste Malignitätsstufe an, da immer wieder der Übergang in bösartiges Wachstum beobachtet werden kann. Zur weiteren Untergliederung wird die auf die Tiefeninfiltration aufgebaute Stadieneinteilung nach MARSHALL benutzt. In unserem Krankengut (126) Fälle) entfielen 40 % auf Pap., je 18,5 % auf pap. Ca und Ü-Ca und 23 % auf P-Ca. Die seltenen Tumoren und die Sekundärtumoren der Blase werden in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt.

Diagnostik

Anamnestisch ist das erste Symptom in über 80 % die Hämaturie. Daneben treten verschiedenste Beschwerden bei der Miktion auf. Außerdem können Symptome von Seiten der Nieren und Harnleiter vorhanden sein. Schmerzen sind meist Anzeichen eines schon weiter fortgeschrittenen, oft bösartigen Wachstums. In einem bestürzend hohen Maß lassen die Kranken die Primärsymptome unbeachtet und suchen erst bei Häufung und Verstärkung der Beschwerden den Arzt auf. Nur 56,3 % unserer Kranken kamen innerhalb von 6 Monaten zur Behandlung. 27,7 % erst nach einem Jahr, 6,9 % erst nach mehr als 2 Jahren.

Als diagnostische Verfahren stehen zur Verfügung:

a) Die Untersuchung des Harnsediments zur Feststellung einer Hämaturie. Die

Cytodiagnostik der dabei vorhandenen Schleimhautzellen ist noch nicht ausgebaut.

b) Das Ausscheidungsurogramm ist das wichtigste Diagnostikum hinsichtlich eingetretener Komplikationen an der Niere und den Uretern. Abflußstörungen lassen eine tiefer gehende Tumorinfiltration wahrscheinlich erscheinen.

c) Die Palpation bringt meist erst bei größeren, infiltrierten Tumoren positive Ergebnisse.

d) Die Cystoskopie und Biopsie sind das letzte und entscheidende Diagnostikum.

Spezielle Aufgaben fallen bei der Feststellung der Infiltration, Ausdehnung und Metastasierung dem Röntgen des Thorax, der Lymphangiographie, der Arteriographie und speziellen röntgenologischen Darstellungsverfahren der Blase zu. Eine spezielle Labordiagnostik (außer Harnsedimentuntersuchung) besteht bisher nicht. Szintigraphie, Enzymdiagnostik, Feststellung von Tumorzellen im strömenden Blut und Radioautographie sind vorerst wissenschaftliche Spezialverfahren ohne Bedeutung für die Praxis.

Therapie

Die Therapie stützt sich auf die zwei Pfeiler Chirurgie und Bestrahlung, nachdem die Cytostatika bisher nicht den erhofften Erfolg brachten.

Chirurgie

Die transurethrale Resektion (TUR) ist das am häufigsten angewendete Verfahren. Komplikationen lassen sich bei ausgefeilter Technik weitgehend vermeiden. Bei den Papillomen ist die TUR die Methode der Wahl. Es gelingt unter strenger Einhaltung regelmäßiger Kontrollen in den allermeisten Fällen das Papillomwachstum unter Kontrolle zu halten. Wenn bereits eine Infiltration der tieferen Muskularis stattgefunden hat, haben transurethrale Maßnahmen allein nur mehr geringen Erfolg.

Die Teilresektion findet bei tiefer infiltrierten, größeren Tumoren ihre Anwendung. Da die Resektion weit genug im Gesunden erfolgen muß, kann eine Reimplantation der Ureter notwendig werden. Die Verringerung der Blasenkapazität findet meist durch entsprechendes, regenerierendes Wachstum der Blase einen Ausgleich.

Die einfache und radikale Cystektomie ist größeren Tumoren mit diffusem und ausgedehnten Wachstum oder besonders ungünstigem Sitz vorbehalten. Sobald das Stadium C erreicht oder überschritten wird, kann auch mit dieser Methode nur in seltenen Fällen mit einer größeren Überlebensrate gerechnet werden. Die Cystektomie bringt das Problem der Harnableitung mit sich. Verschiedene Methoden stehen zur Wahl. Der verbleibende Anteil der Blase kann durch Darm zu einer neuen Blase ergänzt werden. Die Ureter können in das Sigmoid einge-

pflanzt werden, so daß die Harnentleerung unter Kontrolle des Mastdarmsphinkters erfolgt (Ureterosigmoidostomie). Die Ureter können in ein ausgeschaltetes Rektumsegment implantiert und dieses intrasphinktär neben dem Mastdarm herausgeführt werden. Eine gute Ableitung bietet die Implantation der Harnleiter in ein ausgeschaltetes Dünndarmstück, dessen eine Öffnung als Ileostoma durch die seitliche Bauchwand herausgeleitet wird. Schließlich kann man die Nieren direkt fisteln.

Strahlentherapie

Es bestehen 2 grundsätzliche Verfahren. Die strahlenden Substanzen können direkt in die Blase gebracht werden (Spickung, Instillation, Injektion, Ballonapplikation usw.). Heute steht jedoch die Bestrahlung mit Röntgengeräten und vor allem die Supervolttherapie mit Betatron und Tele-Cobalt-Einheiten im Vordergrund. Auf die physikalischen Grundlagen, die Wirkungsweise, Dosisverteilung und Durchführung wird näher in den entsprechenden Kapiteln eingegangen. In der Praxis hat sich eine Kombination von Chirurgie und Bestrahlung gut bewährt.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Papillome: Es wird über 47 Fälle berichtet. Die Behandlungsmethode der Wahl ist die TUR.
Überlebensrate: Zwei Patienten verstarben postoperativ (57 bzw. 82 Jahre alt), einer nach 9 Monaten (79 Jahre alt), zwei nach 5 Jahren (72 bzw. 80 J. alt). Den übrigen Kranken geht es gut. 62 % haben die 3-Jahresrate, 45 % die 5-Jahresrate überschritten. Eine deutliche Lebensverkürzung durch den Tumor ist also selten.

Karzinome: Es wird über 22 pap. Ca, 22 Ü-Ca und 27 P-Ca berichtet. In dieser Reihenfolge nimmt die Bösartigkeit zu. Dies kommt zum Ausdruck in einer Zunahme der Tiefeninfiltration (deren exakte Bestimmung in vielen Fällen schwierig ist), in einer vermehrten Neigung zur Metastasierung, zu schnellem Wachstum und einer Abnahme der Sensibilität gegenüber Strahlen. Mit der Tiefeninfiltration hängt auch die Zunahme der Komplikationen von Seiten der Nieren und Ureter zusammen (pap. Ca 44 %; Ü-Ca 47 %; P-Ca 59 %). Die TUR muß in den meisten Fällen durch andere Operationsverfahren und Bestrahlung ergänzt werden, über deren Einzelergebnisse genau berichtet wird.
Die Zunahme der Malignität spiegelt sich besonders deutlich in der Abnahme der Überlebensraten wieder:

Angaben in %; gest./leb.

Beobachtungszeit Jahre	bis 1	bis 2	bis 3	bis 5	über 5
pap. Ca	27/50	45/50	45/32	45/ 9	50/ 0
Ü-Ca	54/32	59/32	68/23	68/ 9	68/ 0
P-Ca	41/11	78/11	85/ 7	89/ 4	89/ 4

Als Fazit ergibt sich, daß die Prognose der Heilungschancen im wesentlichen durch zwei Faktoren bestimmt wird, erstens von einer möglichst frühen Diagnosestellung und zweitens von der histologischen Beschaffenheit des Tumors.

LITERATUR

1) ADAMS, A.W. Discussion
Brit. J. Urol. 21, 294 (1948)

2) ALBERTI, W., G. POLITZER: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung
Arch. mikroskop. Anat. 100, 83 (1923)

3) ALLEN, M.J., E. BOYLAND, C.E. DUKES, E.S. HORNING, J.G. WATSON: Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophane.
Brit. J. Cancer 11: 212 (1957)

4) ALLEN, T.D. and B.W. HENDERSON: Adenocarcinoma of the bladder.
J. Urol. 93 : 50 (1965)

5) AMANO, M., B. MESSIER and C.P. Le BLOND: Specificity of labelled thymidine as a desoxyribonucleic acid precursor in radioautography.
J. Histochem. Cytochem. 7, 153 (1959)

6) AMAR, A.D.: Metastatic Melanoma of the bladder.
J. Urol. 92 : 198 (1964)

7) AMBROSETTI, A.: Les modifications morphologiques du tissue nerveux des vessies néoplastiques traitées par télécobaltothérapie.
Urol. internat. (Basel) 4, 232 (1957)

8) ARIEL, J.M. and G.T. PACK: Cancer and allied disease of infancy and childhood.
Ed. 1. Boston, Little Brown & Co., 190 (1960)

9) ASHWORTH, A.: Papillomatosis of the Urethra.
Brit. J. Urol. 28, 3 (1956)

10) AUSTEN jr. G. and G.H. FRIEDELL: Observations on local growth patterns of bladder cancer.
J. Urol. 93, 224 (1965)

11) BAIRD, S.S., L. BUSH and A.G. LIVINGSTONE: Urethrectomy subsequent to total cystectomy for papillary carcinoma of the bladder: Case reports.
J. Urol. 74, 621 (1955)

12) BAKER, R., T. KELLEY, T. TEHAN, Ch. PUTNAM and E. BEAUGARD: Subtotal cystectomy and total bladder regeneration in treatment of bladder cancer. J. Amer. med. Ass. 168, 1178 (1958)

13) BAKER, R., T. TEHAN and T. Kelley: Regeneration of Urinary bladder after subtotal resection for carcinoma. Amer. Surg. 25, 348 (1959)

14) BAKER, R., W.C. MAYTED and N. DISPASQUALE: Regeneration of transitional epithelium of the human bladder after total surgical excision for recurrent tumor inhibition. J. Urol. 93, 593 (1965)

15) BALOGH, F., J. PINTER, A. CSONTAI und M. TOTH: Zur Frage der Malignisation der Blasengeschwülste. Acta chir. Acad. Sci. hung. 3, 117 (1962)

16) BARNEY, J.D.: Lymphoblastoma as seen by the Urologist. New England J. Med. 205, 1038 (1931)

17) BARTLEY, O. and C.G. HELANDER: Double contrast cystography in tumors of the urinary bladder. Acta radiol. (Stockholm) 54, 161 (1960)

18) BARTLEY, O. and H. ECKERBOM: Peri-vesical insufflation of gas for determination of bladder wall thickness in tumors of the bladder. Acta radiol. 54, 241 (1960)

19) BARTONE, F.F.: Metastatic Melanoma of the bladder. J. Urol. 91, 151 (1964)

20) BATTIFORA, H.A., R. EISENSTEIN, H.H. SKY-PECK and J.H. McDONALD: Electron Microscopy and tritiated Thymidine in gradation of malignancy of human bladder carcinomas. J. Urol. 93, 217 (1965)

21) BAUER, K.H.: Das Krebsproblem. Springer-Verlag 1949, 532

22) BAUER, K.M.: Das Divertikulumkarzinom der Harnblase und seine Behandlung. Zschr. Urol. 50, 621 (1957)

23) BAUER, R. und U. FEINE: Die Stellung der Megavolt-Therapie bei der heutigen Strahlenanwendung.
Dtsch. med. Wschr. 89, 2113 (1964)

24) BAUMBUSCH, F.: Blasenpapillom, Ureterocele und Stein.
Zschr. Urol. 53, 279 (1960)

25) BECKER, J.: Die Strahlenbehandlung des Blasenkarzinoms.
Strahlentherapie 101, 208 (1956)

26) BECKER, J. und H. KUTTIG: Die Telekobalt-Siebbestrahlung mit "negativem" Sieb.
Strahlentherapie 111, 532 (1960)

27) BECKER, J. und G. SCHUBERT: Die Supervolttherapie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961

28) BERGMANN, M. und J. ZANGGER: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Abtransport von radioaktivem Phosphor aus der Blase
Langenbecks Arch. klin. Chir. 303, 176 (1963)

29) BERNDT, H.: Das Bronchialkarzinom der Frau.
Dtsch. med. Wschr. 90, 594 (1965)

30) BERRY jr., K.W. and E. van ZILE SCOTT: Pheochromocytoma of the bladder.
J. Urol. 85, 156 (1961)

31) BERRY, N.E. and L. REESE: Malignant melanoma which had its first clinical manifestations in the prostate gland.
J. Urol. 69, 286 (1953)

32) BERRY, N.E. and E.P. WHITE: The endoscopic treatment of bladder tumors.
Brit. J. Urol. 29, 226 (1957)

33) BHANSALI, S.K. and K.M. CAMERON: Primary malignant lymphoma of the bladder.
Brit. J. Urol. 32, 440 (1960)

34) BHANSALI, S.K.: Sarc. botr. of the bladder in infancy and childhood.
J. Urol. 87, 871 (1962)

35) BIBUS, B. und W. SALOMON: Erfahrungen mit E 39 bei der Behandlung des Blasenkarzinoms.
Urol. intern. (Basel) 5, 137 (1957)

36) BIELSCHOWSKY, F.: Distant tumors produced by 2-amino- and 2-acetylaminofluorene.
Brit. J. Exp. Path. 25, 1 (1944)

37) BILLIARD-DUCHESNE, J.L.: Les amino-tumeurs de la vessie.
J. Urol. méd. chir. 65, 748 (1959)

38) BISCHOFF, P.F. und H. GIESELMANN: Ergebnisse der konservativ-chirurgischen Behandlung der malignen Blasengeschwülste.
Urol. int. (Basel) 17, 193 (1964)

39) BODEN, O.: Zur Behandlung des Blasen-Carcinoms mit einer radioaktiven Chromphosphatsuspension.
Zschr. Urol. 52, 690 (1959)

40) BOEMINGHAUS, H.: Cystektomie bei Blasenkrebs.
Urologie, 498
68. Tag d. Dtsch. Ges. f. Chir. 1951 Stuttgart

41) BOEMINGHAUS, H.: Urologie, Bd.I, 35
Werk Verlag Dr. Banaschewski, 1960

42) BOEMINGHAUS, H.: Zur partiellen Resektion, Cystektomie und Harnableitung beim Blasenkarzinom.
Zbl. Chir. 90, 770 (1965)

43) BONSER, G.M., D.B. CLAYSON, J.W. JULL and L.M. PYRAH:
The carcinogenic properties of 2-amino-1-naphthol hydrochloride and its parent amine 2-naphthylamine.
Brit. J. Cancer 6, 412 (1952)

44) BONSER, G.M., L. BRADSHOW, D.B. CLAYSON and J.W. JULL:
A further study of the carcinogenetic properties of ortho hydroxyamines and related compounds by bladder implantation in the mouse.
Brit. J. Cancer 19, 539 (1956)

45) BONSER, G.M.: The experimental induction of cancer of the bladder.
Acty Un. int. Cancer (Louvain) 18, 538 (1962)

46) BOREHAM, P.: The surgical spread of cancer in Urology.
Brit. J. Urol. 28, 163 (1956)

47) BORM, D.: Das Leiomyom der Harnblase.
Zschr. Urol. 51, 546 (1956)

48) BORSKI, A.A.: Lamphosarcoma of the bladder.
J. Urol. 84, 551 (1960)

49) BOSHAMER, K.: Lehrbuch der Urologie.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1963, 113

50) BOURGUE, J.P.: Twenty year's experience with ureterosigmoidostomy.
Brit. J. Urol. 29, 298 (1957)

51) BOWLES, W.T. and J.J. CORDONNIER: Total Cystectomy for Carcinoma of the bladder.
J. Urol. 90, 731 (1963)

52) BOYLAND, E., D.M. WALLACE and D.C. WILLIAMS: The activity of encymes sulphatase and glucuronidase in the urine of normal and cancer patiens.
Biochem. J., 56, 29 (1954)

53) BOYLAND, E., D.M. WALLACE and D.C. WILLIAMS: Activity of encymes sulphatase and ß-glucuronidase in the urine, serum and bladder tissue.
Brit. J. Cancer 9, 62 (1955)

54) BOYLAND, E., D.M. WALLACE and D.C. WILLIAMS: Urinary encymes in bladder cancer.
Brit. J. Urol. 27, 11 (1955)

55) BOYLAND, E. and C.D. WILLIAMS: The estimation of tryptophan metabolites in the urine of patiens with cancer of the bladder.
Biochem. J., 60, 5 (1955)

56) BOYLAND, E. and G. WATSON: 3-Hydroxanthranilic acid, a carcinogen produces by endogenous metabolism.
Nature 117, 837 (1956)

57) BOYLAND, E., D.W. WALLACE and C.D. WILLIAMS: Encyme activity in relation to cancer and inhibition of ß-glucuronidase of patiens with cancer of the bladder by oral administration of 1 : 4 saccharolactone and related compounds.
Brit. J. Cancer 11, 578 (1957)

58) BOYLAND, E.: Urinary metabolites as causative agents in bladder cancer.
Acta Un. int. Cancer (Louvain) 18, 545 (1962)

59) BRACK, C.B., R.E.L. NESBITT jr. u. H.S. EVERETT: Neoplasms of female urinary bladder.
J. Urol. 80, 24 (1958)

60) BRADFIELD, E.O. and A.W. SOMMER: The combination of intracavitary radium and external beam irradiation in the treatment of carcinoma of the bladder.
Ann. Surg. 28, 610 (1962)

61) BRADLEY jr., H.J.: Effect of a ß-glucuronidase inhibitor and Methylcholanthren on the induction of bladder tumors in rats.
J. Urol. 88, 626 (1962)

62) BRODY, H., R. HELFF and L. BUJDOSO: Lymphangiography. An aid in urological surgery.
J. Urol. 91, 606 (1964)

63) BROSIG, W. und W. WEHNER: Die Verschiebungen im Elektrolytgleichgewicht bei Harnleiter-Dickdarmanastomosen (Ureterosigmoidostomie).
Zschr. Urol. 50, 564 (1957)

64) BROWN, R.R., J.M. PRICE and J.B. WEAR: The metabolism of tryptophan in bladder tumors patients.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2, 7 (1955)

65) BROWN, R.R. and J.M. PRICE: Quantitative studies on metabolites of tryptophan on the urine of the dog, cat, rat and man.
J. Biol. Chem. 189, 985 (1956)

66) BROWN, E.W.: Eosinophilic Granuloma of the bladder.
J. Urol. 83, 665 (1960)

67) BURAGGI, G.L., G. CARNEVALI, U. FELCI e L. RONCORONI: Telecobaltotherapie die tumori vesicali: considerazioni pratiche.
Tumori 45, 801 (1959)

68) BUTLER, D.B. and H.S. ROSENBERG: Sarcoma of the Urachus.
A.M.A. Arch. Surg. 79, 724 (1959)

69) CAMPELL, M.: Clinical pediatric Urology.
Philadelphia: U.B. Sounders Co., 720 (1951)

70) CAVAZZANA, P.: Remarques histopathologiques sur les tumeurs de la vessie traitées par télécobaltothérapie.
Urologia internat. (Basel) 4, 311 (1957)

71) CAVAZZANA, P.: Veränderung der Blasengeschwülste und der Blasenwand nach Telekobalttherapie.
Urol. 53, 283 (1960)

72) CHAPMAN, W.H.: A method for producing bladder tumors in mice, with a technique allowing easy interpretation of the difference between hyperplasia and true tumor.
J. Urol. 88, 518 (1962)

73) CHENG-TSUAU SU and Ch.L. PRINCE: Melanoma of the bladder.
J. Urol. 87, 365 (1962)

74) CLEVELAND, J.C. and W.E. FORSYTHE: Sarcoma botryoides: A report of three-year survital.
J. Urol. 89, 683 (1963)

75) COBB, B.G. and J.S. ANSELL: Cigarette smoking and bladder-cancer.
J. Amer. med. Ass. 193, 329 (1965)

76) COLBY, F.H.: Supervoltage radiation in the treatment of bladder tumors.
J. Urol. 42, 538 (1939)

77) COLBY, F.H. and R.C. SNIFFEN: Ca of the bladder: A classification of epithelial tumors and a study of the effects of external readiation.
Trans. Am. A. Genito-Urin. Surg. 38, 221 (1946)

78) COLSTON, J.A.C. and W.F. LEADBETTER: Infiltrating Ca of the bladder.
J. Urol. 36, 669 (1936)

79) Comitee on Carcinoma Registry: Ca of the bladder.
J. Urol. 31, 433 (1949)

80) CORPRIDGE, W.M., L.C. ROBERTS and D.A. CULP: Glandular tumors of the bladder.
J. Urol. 65, 540 (1951)

81) CORDONNIER, J.J. and H.J. SPJUT: Urethral occurrence of bladder-carcinoma following Cystectomy.
J. Urol. 87, 398 (1962)

82) COUTTS, W.E., E. SILVA-INZUNZA, P. BULNES und C. VIVANCO: Krebszellen im Blute bei Tumoren des Urogenitalsystems.
Zschr. Urol. 52, 503 (1959)

83) COUVELAIRE, R. et A. MOZZANI: Sur les complications de l'irradiation des tumeurs vésicales.
J. Urol. méd. chir. 65, 871 (1960)

84) CRONE-MÜNZEBROCK, H. und H. BOEMINGHAUS: Rückbildung von Blasentumoren nach Harnableitung.
Zschr. Urol. 46, 386 (1953)

85) CUCCIA, C.A., S. JONES and C.M. CRIGLER: Clinical impressions in 100 cases of carcinoma of the urinary bladder treated by supervoltage.
J. Urol. 79, 99 (1958)

86) CUCCIA, C.A.: The radiotherapeutic approach to carcinoma of the bladder.
J. Urol. 82, 86 (1959)

87) DAHL, O., K.J. VIKTERLÖF: Dose distribution measurements in phantoms.
Acta radiol., Stockholm, Suppl. 179, 103 (1959)

88) DEAN, A.L. and J.E. ASH: Study of bladder tumors in the registry of the American Urological Association.
J. Urol. 63, 618 (1950)

89) DEREN, Th.L. and W.L. WILSON: Use of 5-Fluorouracil in treatment of bladder Carcinomas.
J. Urol. 83, 390 (1960)

90) DICK, D.A.L.: Carcinoma of the bladder treated by external irradiation.
Brit. J. Urol. 34, 340 (1962)

91) DOBRINER, K., K. HOFMANN and C.P. RHOADS: The metabolism of beta-naphtylamine by rats, rabbits and monkeys.
Science 93, 600 (1951)

92) DONINI, I., G. SCIANI, P. BELARDI e G. BECCHI:
La linfangiografia nella diagnosi della localizzazioni metastatiche linfonodali dei tumori versicali.
Minerve Urol. (Torino) 15, 1 (1963)

93) DONKER, P.J.: Interstitial radium therapy for carcinoma of the bladder.
J. int. Coll. Surg. 38, 429 (1962)

94) DONOVAN, H.: A consideration of the operation of partial cystectomy for bladder neoplasms.
Brit. J. Urol. 31, 95 (1959)

95) DRUCKREY, H., R. PREUSSMANN, S. IVANKOVIC, C.H. SCHMIDT, H.C. MENNEL und K.W. STAHL: Selektive Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl- und N-Butylbutanol (4)-nitrosamin.
Z. Krebsforsch. 66, 280 (1964)

96) DRURY, R.A.B., P.H. PALMER, W.J. HIGMAN: Carcinomatous metastasis to the vertebral bodies.
J. Ciln. Path. 17, 448 (1964)

97) DUNNING, W.F., M.R. CURTIS and M.E. MAUN: The effect of added dietary tryptophan on the occurence of 2-acetylamino-fluorene induced liver and bladder cancer in rats.
Cancer Res. 10, 454 (1950)

98) DUNNING, W.F. and M.R. CURTIS: The role of indole in the incidence of 2-acetylaminofluorene induced cancer in rats.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2, 197 (1957)

99) EKMAN, B. and J.P. STRÖMBECK: Demonstration of tumorigenic decomposition products of 2,3 azotoluene.
Acta physiol. Skandinav. 14, 43 (1947)

100) ELDJARN, L., A. PIHL: On the mechanism of chemical protection against ionizing radiation.
Progr. in Radiobiol. Oliver & Boyd, Edinburgh-London (1956)

101) EMMETT, J.L. and J.R. McDONALD: Proliferation of glands of the urinary bladder simulating malignant neoplasm.
J. Urol. 48, 257 (1942)

102) ESQUIVEL jr., E.L., A.R. MACKENZIE and U.F. WHITEMORE jr.: Treatment of Thio-TEPA, Actinomycin D or Fluore uracil.
Invest. Urol. 2, 381 (1965)

103) FARLEY, S.E. and Ch.L. SMITH: Unusual localisation of Pheochromocytoma in urinary bladder.
J. Urol. 81, 130 (1959)

104) FENSTEL, A.: Erfahrungen und Spätergebnisse nach Zystektomie und Ureterosigmoidostomie wegen B-Ca.
Zbl. 87, 1441 (1962)

105) FETTER, T.R., J.H. BOGAEV, B. McCUSKEY and J.L. SERES: Ca.of the bladder: Sites of Metastases.
J. Irol. 81, 746 (1959)

106) FIDENZONI, L. e N. PRESUTTI: Studio dei valori azotemici e della indagini radiologiche su 180 casi die neoplasia della vesica.
Quad. Urol. 12, 7 (1962)

107) FIRSTATER, M.: Podophyllin in the treatment of vesical papillomas.
J. Urol. 86, 565 (1961)

108) FISHMAN, W.H. ß-glucuronidase activity of the blood and tissue of abstetrical and surgical patients.
Science 105, 646 (1947)

109) FISHMAN, W.H. and A.J. ANLYAN: Presence of high ß-glucuronidase activity in cancer tissue.
J. Biol. Chem. 170, 449 (1947)

110) FITCH, L.B. and A.J. RUBENSTONE: Cancer of the bladder in childhood.
J. Urol. 87, 549 (1962)

111) FOOT, N.C.: Glandular metaplasia of the epithelium of the urinary tract.
South. Med. J. 37, 137 (1944)

112) FRALEY, E.E., M. CLOUSE and S.B. LITWIN: The Uses of Lymphography, Lymphadenography and Color Lymphography in urology.
J. Urol. 93, 319 (1965)

113) FRANCIS, R.R.: Ca of the bladder.
J. Urol. 85, 552 (1961)

114) FRANK, H.G.: The radiological assessment of bladder tumors, Part 2. Radiotherapy.
J. Urol. 92, 484 (1964)

115) FRAUCHINGER, R.: Zur Frage der Spontanheilung von Karzinomen.
Zschr. Krebsforsch. 27, 518 (1929)

116) FRIDRICH, R. and G. RUTISHAUSER: Zur kombinierten chirurgisch-radiologischen Behandlung oberflächlicher Blasentumoren.
Schweiz. med. Wschr. 93, 879 (1963)

117) FRIEDMAN, M. and L.G. LEWIS: Irradiation of carcinoma of the bladder by a central intracavitary radium or cobalt 60 soure (the Walter Reed techn.).
Amer. J. Roentgenol. 79, 6 (1958)

118) FRIEDMAN, N. and J. ASH: Tumors of the Urinary bladder.
Armed Forces Institute of Pathology (1959)

119) FÜRSTENBERG, H.S.: Blasenkarzinom und Zytostatika; unspezifischer Reiz und körpereigene Abwehrkräfte.
Praxis (Bern) 53, 1744 (1964)

120) GALLEHER jr., E.P., J.D. YOUNG jr., O.C. BEYER, F.G. BLOEDORN and J. DOW: Supravoltage irradiation followed by cystectomy for bladder cancer.
J. Urol. 93, 598 (1965)

121) GANEM, E.J. and J.T. BATAL: Secondary malignant tumors of the urinary bladder metastatic form primary foci in distant organs.
J. Urol. 75, 965 (1956)

122) GERMANN, W.: Die Betatronbestrahlung der Blasenkarzinome.
Helvet. chir. Acta 25, 155 (1958)

123) GIL-VERNET, J.M.: Lorsque la cystectomie est impossible.
Acta urol. belg. 28, 331 (1960)

124) GLANVILLE, J.N.: The radiological assessment of bladder tumors, Part 1. Radiodiagnosis.
J. Urol. 92, 479 (1964)

125) GLUCKSMAN, M.A. and C.P. PERSINGER: Malignant non-chromaffin paraganglioma of the bladder.
J. Urol. 89, 822 (1963)

126) GODWIN, J.T.: Some Aspects of bladder Cancer.
J. Urol. 79, 84 (1958)

127) GOETZEN, F.: Zur Behandlung von Blasentumoren mit Podophyllin.
Zschr. Urol. 46, 466 (1953)

128) GOLDBLATT, M.M.: Bladder tumors and industrial chemistry in tumors of the bladder.
D.M. Wallace, Editor, Edinburgh:
E. & S. Livingstone, Ltd. 52 (1959)

129) GOLDBERG, J.: Complette regression of carcinoma of the bladder following ureterosigmoidostomy.
J. Urol. 63, 116 (1950)

130) GOLDSTEIN, M.B. und DRAGON: Strahlenulcus der Blase und seine Bedeutung.
Zschr. Urol. 53, 447 (1960)

131) GOODMAN, G.B. and J. BALFOUR: Carcinoma of the bladder: Cobalt therapy.
J. Urol. 92, 30 (1964)

132) GOSABEZ, R. and J.M. GIL-VERNET: Bladder Tomography: The use of Air intra- and perivesically in the radiologic study of bladder tumors.
J. Urol. 88, 312 (1962)

133) GOWING, N.F.G.: Urethral carcinoma associated with cancer of the bladder.
Brit. J. Urol. 32, 428 (1960)

134) GRACE, D.A. and K.N. WALTON: Primary localized amyloidosis of the bladder.
J. Urol. 92, 655 (1964)

135) GYENES Gy.,: Strahlenbehandlung von BT mit Telekobalttherapie und mit Rö.-Siebbestrahlung.
Radiobiol. Radiother. (Berlin) 3, 579 (1962)

136) HABEDANK, M.: Über das angeborene Rhabdomysarkom der Blase.
Z. Kinderheilk. 81, 717 (1958)

137) HARADA, A., H. KAWAI, T. IWASAKI, K. MIYAZAKI, and T.KAWAI: Radioisotopic treatment of the bladder tumor. Urol. int. (Basel) 12, 65 (1961)

138) HASEN, H.B.: Nephrogenic Adenoma of the bladder. J. Urol. 88, 629 (1962)

139) HASHEM, M., S.A. ZAKI and M. HUSSEIN: The bilharzial bladder cancer and its relation to schistosomiasis. A statistical study. J. Egypt., med. Ass. 44, 579 (1961)

140) HASHEM, M.: The aetiology and pathogenesis of the bilharzial bladder cancer. J. Egypt. med. Ass. 44, 857 (1961)

141) HAUBRICH, R. und E. REICHELT: Therapeutische Erfahrungen mit der Konvergenzbestrahlung des Blasenkarzinoms. Radiol. 2, 225 (1962)

142) HEFKE, H.W.: Thaughts of a Radiologist in a general Hospital on cancer of the bladder. J. Urol. 82, 231 (1959)

143) HEINZLER, F., M. HOHN und H.L. MOHR: Untersuchungen mit Ionisationskammern zur Bestimmung der Isodosen bei der Pendelbestrahlung mit ultraharten Röntgenstrahlen eines 15 MeV-Elektronenschleuder-Betatron. Strahlentherapie 112, 428 (1960)

144) HEISE, G.W.: Zur operativen und Strahlenbehandlung des B-Ca und der Folgezustände am Harntrakt. Z. Urol. 56, 571 (1963)

145) HELLRIEGEL, W., J. SCHWARZ und J. LOTT: Strahlentherapie der Blasentumoren nach konv. und Megavolttherapie. Strahlentherapie 119, 177 (1962)

146) HELLSTROM, H.R. and E.R. FISHER: Embryonal Rhabdomyosarcoma of the bladder in the aged. J. Urol. 86, 336 (1961)

147) HENSCH, K.: Ein Teratom der Harnblase. Zschr. Urol. 54, 613 (1961)

148) HERRMANN, K. und W. AHLENDORF: Das i.v. Pyelogramm im Rahmen der Telekobalttherapie des B-Ca.
Radiobiol. Radiother. (Berlin) 3, 585 (1962)

149) HEVESY, G.: Radioactive Indicators.
Interscience Publ., New York 148
Nichson Symp. Radiobiol. N.Y. 1952, 189

150) HIGGINGS, Ch. C.: An Evaluation of Cystectomy: For Exstrophy for Papillomatosis and for Ca of the bladder.
J. Urol. 80, 279 (1958)

151) HINMAN jr., F.: The recurrence of bladder tumors.
J. Urol. 83, 294 (1960)

152) HOFFMANN, B.: Knochenmetastasen beim Harnblasenkarzinom.
Fortschr. Röntgenstr. 96, 427 (1962)

153) HOHENFELLNER, R.: Divertikelcarcinom der Harnblase.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 299, 541 (1962)

154) HOHMANN, H.G. und A. MEYER: Zur Behandlung des Blasencarcinoms.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 291, 187 (1959)

155) HOLLEY, P.S. and MELLINGER, G.T.: Leukoplakia of the bladder and carcinoma.
J. Urol. 86, 235 (1961)

156) HUEPER, W.C. and H.D. WOLFE: Experimental production of anilin tumors of the bladder in dogs.
Amer. J. Path. 13, 656 (1937)

157) HUEPER, W.C.: Aniline tumors of the bladder.
Arch. Path. 25, 856 (1938)

158) HUEPER, W.C., F.H. WILEY and H.D. WOLFE: Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of ß-naphtylamine.
J. Industr. Hyg. & Toxic. 20, 46 (1938)

159) HÜSCH, P.: Ein Beitrag zur spontanen Rückbildung eines Blasenkarzinoms.
Z. Urol. 57, 595 (1964)

160) IMMERGUT, S. and Z. COTTLER: Mucin-producing adenocarcinoma of the Bladder associated with cystitis follicularis and glandularis.
Urol. & Cutan. Rev. 54, 531 (1950)

161) IRVINE, W.T., J.H.B. YULE, D.G. ARNOTT and C. PERUMA: Reduction in colonic mucosal absorptio with reference to the chemical inbalance of ureterocolostomy. Brit. J. Urol. 33, 1 (1961)

162) JEWETT, H.J. and G.H. STRONG: Infiltrating Ca of the bladder: Relation of depth of penetration of bladder wall to incidence of local extension and metastases. J. Urol. 55, 366 (1946)

163) JEWETT, H.J.: The surgical treatment of cancer of the bladder. J. Urol. 79, 87 (1958)

164) JEWETT, H.J.: Carcinoma of the bladder: Development and evaluation of current concepts of therapy. J. Urol. 82, 92 (1959)

165) JEWETT, H.J. and L. EVERSOLE jr.: Carcinoma of the bladder: Characteristic modes of local invasion. J. Urol. 83, 383 (1960)

166) JEWETT, H.J.: Carcinoma of the bladder: Diagnostic appraisal and choice of treatment. J. Urol. 86, 572 (1961)

167) JEWETT, H.J., L.R. King and W.M. SHELLEY: A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer: Relation of certain pathological characteristics to prognosis after exstirpation. J. Urol. 92, 668 (1964)

168) JOHNSON, A.J. and J.N. TAYLOR: Papillary tumor of the bladder in a twelve-year old boy. J. Urol. 87, 869 (1962)

169) JONES jr., Ch.B. and H.A. OBERMAN: Rhabdomysarcoma of the bladder: Occurence in childhood and advances age. J. Urol. 91, 533 (1964)

170) JONES, H.C. and J. SWINNEY: The treatment of tumors of the bladder by transurethral resection. Brit. J. Urol. 34, 214 (1962)

171) KELEMEN, J. u. Gy HORVATH: Die mit Doppelkontrast-Cystographie kombinierte perivesikale CO_2-Insufflation in der Diagnostik der Blasengeschwülste. Zschr. Urol. 56, 393 (1963)

172) KELENHEGY, M., J.T. KELEMEN u. G. HORVATH: Gemeinsames Vorkommen von Harnblasendivertikulum, Sarkom, Karzinom und Konkrement.
Magy. Sebész. 16, 138 (1963)

173) KERN, W.H. and W.W. WEBSTER jr.: Combined lactid acid dehydrogenase and cytologic examinations of urine in the diagnosis of cancer of the urinary tract.
Acta cytol. (Philad.) 8, 302 (1964)

174) KERR u. Mitarb.: Kleine Mitteilungen - Rauchen und Blasenkrebs.
Dtsch. med. Wschr. 90, 2221 (1965)

175) KINZEL, R.C., E.G. HARRISON jr. and D.C. UTZ:
Primary localized amyloidosis of the bladder.
J. Urol. 85, 785 (1961)

176) KIRCHHEIM, D.: Komplikationen der transurethralen Resektion.
Zschr. Urol. 51, 713 (1958)

177) KITTREDGE, W.E., A.J. COLLETT and C. MORGAN jr.: Adenocarcinoma of the bladder associated with cystitis glandularis: a case report.
J. Urol. 90, 145 (1964)

178) KLEIMAN, H. and Y. LANCASTER: Condyloma accuminata of the bladder.
J. Urol. 88, 52 (1962)

179) KLINGELHÖFFER, F.: Ein Beitrag zur Therapie maligner Tumoren mit cytostatischen Substanzen.
Zschr. Urol. 54, 705 (1961)

180) KLINGNER, M.E.: Secondary tumors of the genitourinary tract.
J. Urol. 65, 144 (1951)

181) KLOSTERHALFEN, H.: Das Problem der Behandlung des Blasencarcinoms aus der Sicht der operativen Urologie.
Radiologe 4, 221 (1964)

182) KNOCH, H.G.: Ureter-Darmanastomose durch den Wurmfortsatz.
Zbl. Chir. 87, 1459 (1962)

183) KÖTSCHKE, G. und E. SIEBER: Untersuchungen über die hyperchlorämische Acidose nach Ureterosigmoidostomie.
Zschr. Urol. 49, 213 (1956)

184) KOHLER, F.P.: Ca of the bladder in the second decade.
J. Urol. 85, 284 (1961)

185) KRUPP, S.: Zur Frage der Gut- und Bösartigkeit von Harnblasen-Papillomen.
Urol. int. (Basel) 7, 256 (1958)

186) KUCERA, J.: Die Colocystoplastik in der Behandlung des Harnblasencarcinoms.
Zschr. Urol. 53, 87 (1960)

187) KÜSS, R.: Colo-Cystoplasty rather than ileocystoplasty.
J. Urol. 82, 587 (1959)

188) KUTTIG, H. und J. BECKER: Die Isotopen- und Telegammatherapie des Blasenkarzinoms.
Radiologe 2, 206 (1962)

189) LANG, E.L., W. WISHARD jr., M.H. NOURSE and J.H.O. MERTZ: Retrograde Arteriography in the diagnosis of bladder tumors.
J. Urol. 89, 422 (1963)

190) LANGDON, E.A. and J.J. STEIN: Radiotherapy of bladder carcinoma.
J. Urol. 85, 159 (1961)

191) LAZEBNIK, J. and D. KAMHI: A case of vesical teratoma associated with vesical stones and diverticulum.
J. Urol. 85, 796 (1961)

192) LEBOWICH, J.: Hodgkin's disease involving the bladder.
Amer. J. Cancer 30, 758 (1937)

193) LEGIER, J.F.: Botryoid Sarcoma and Rhabdomyosarcoma of the bladder: A Review of the literature and report of 3 cases.
J. Urol. 86, 583 (1961)

194) LEROI, A. und LEROI von MAY: Behandlung maligner Blasentumoren mit Viscum album.
Z. Urol. 51, 555 (1958)

195) LEVVY, G.A.: The preparation and properties of ß-glucuronidase and inhibition by sugar acids and their lactones.
Biochem. J. 52, 464 (1952)

196) LEWIS, H.Y., P.L. WOLF and J.M. PIERCE: Condyloma acuminata of the bladder. J. Urol. 88, 248 (1962)

197) LIANG, D.S.F.: Haemangioma of the bladder. J. Urol. 79, 956 (1958)

198) LIANG, D.S.F.: Bladder regeneration following subtotal cystectomy. J. Urol. 88, 503 (1962)

199) LIEBERMAN, N., Ph.G. GABAUD and F.C. HAMM: Value of the urine sediment smear for the diagnosis of cancer. J. Urol. 89, 514 (1963)

200) LIEGNER, L.M. and J.A. TAYLOR with the Assistance of N.J. MICHAUD: Supervoltage Cobalt-60-treatment of bladder-cancer: Palliation or cure? J. Urol. 87, 373 (1962)

201) LILIENFELD, A.A.: The relationship of bladder cancer to smoking. Amer. J. publ. Hlth. 54, 1869 (1964)

202) LIMBURG, H. and M. KRAHE: Die Züchtung von menschlichem Krebsgewebe in der Gewebekultur und seine Sensibilisierung gegen neuere Zytostatika. Dtsch. med. Wschr. 89, 1938 (1964)

203) LINK, R.: Über die Multiplizität primärer maligner Geschwülste bei beruflichen malignen Harnblasentumoren. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 18, 394 (1961)

204) LITIN, R.B., Ch.D. DONAHUE, R.M. OVERSTREET and G.F. STARR: Hemangioma of the bladder: Report of two cases. J. Urol. 85, 556 (1961)

205) LOCKWOOD, K.: On the etiology of bladder tumors in København-Frederiksberg. An inguiry of 369 patients and 369 controls. Acta path. microbiol. scand. 51 Suppl. 145, 1 (1961)

206) LOESER, A.A.: Carcinoma and aging. J. int. Coll. Surg. 37, 430 (1962)

207) LORENZ, R.: Zur Technik der Doppelkontrastmethode bei B-Untersuchungen.
Röntgenblätter 17, 237 (1964)

208) LOWRY, E.C., A.S. WARD and K.A. FORBES: Carcinoma of the bladder in children: Case report.
J. Urol. 73, 307 (1955)

209) LUMB, B.R.B. and G.A. GRESHAM: Phaeochromocytoma of the urinary bladder.
Lancet I, 81 (1958)

210) LUND, F. und F. LUNDWALL: Primary carcinoma of the urinary bladder survival rates in a series of 285 cases.
Urol. int. (Basel) 8, 191 (1958)

211) LUZZATTI, G. and GOLDINI, S.: La pneumocitrografia associata a pneumo Retzius vella diagnosi dei tumori della vesica.
Chirurgia (Milano) 12, 239 (1957)

212) MACARINI, N., Q. FALCHI e F. PONTIGGIA: Neoplasie della vesica. Risultati e sepravvivenza dopo 5 anni di telecobaltoterrapia.
Radiobiol. Radioter. Fis. med. 17, 247 (1962)

213) MADSEN, P.O.: The etiology of hyperchloremic acidosi following urointestinal anastomosis: An experimental study.
J. Urol. 92, 448 (1964)

214) MADSEN, P.O.: Über die Ätiologie der hyperchlorämischen Acidose nach Harnableitung in den Darm.
Verh. dtsch. Ges. Urol. (Sdbd. Z. Urol.) 133 (1965)

215) MALETTA, Th. und B. HORTON: Boytryoid Sarcoma of the bladder in children: A case report.
J. Urol. 82, 490 (1959)

216) MANNION, R.A., T.L.C. COTTRELL and F.A. LLOYD: Association between carcinoma of the bladder and pulmonary Tbc Evaluation of PAS and JNH carcinogenic agents.
J. Urol. 81, 287 (1959)

217) MANZON, S. and W. SAMELLAS: Carcinoma of the bladder.
J. Urol. 88, 402 (1962)

218) MARQUARDT, H.D.: Über intravesikale Bestrahlung mit Kobalt (Co 60). Zschr. Urol. 50, 271 (1957)

219) MARQUARDT, H.D.: Neuere experimentelle Ergebnisse zur Mutationshypothese der chemisch induzierten krebsigen Entartung. Dtsch. med. Wschr. 90, 398 (1965)

220) MARSHALL, V.F.: a) Pelvic exenteration for polypoid myosarcoma (sarcoma botryoides) of urinary tract of an infant. b) Current clinical problems regarding bladder tumors. Philadelphia and Montreal: J.B. Lippincott Co., Dec. 1956

221) MARX, G.F. and L.R. ORKIN: Complications associated with transurethral surgery. Anesthesiology 23, 802 (1962)

222) MASAMUNE, H.: Biochemical studies on carbonhydrates N. On an enzyme which catalyzes the hydrolysis of biosynthetic osides of gluronic acid. J. Biochem. 19, 353 (1934)

223) MATTEA, E.: Les processus biochimiques de la cancérogénése vésicale. Acta urol. belg. 28, 213 (1960)

224) MATTEA, E.: Neuere Annahmen über die biochemische Entstehungsweise der Harnblasengeschwülste und ihre Konsequenzen. Zschr. Urol. 53, 149 (1960)

225) MAYOR, G.: Das Problem der Behandlung des Blasenkrebses. Urologe 1, 96 (1962)

226) McCREA, L.E. and POST, E.A.: Sarcoma of the bladder. Urol. Surv. 5, 307 (1955)

227) McDONALD, D.F. and LUND, R.R.: The role of the urine in vesical neoplasm. I. Experimental confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. J. Urol. 71, 566 (1954)

228) McDONALD, D.F. and T. THORSON: Clinical implications of transplantability of induces bladder tumors to intact transitio-

nal epithelium in dogs.
J. Urol. 75, 690 (1956)

229) McDONALD, D.F. and N.M. HILL: Experimental chemo inhibition of implantation of tumor fragments to the urinary bladder.
7th Internat. Cancer-Congress, London, 1958.
Quoted by McDONALD in Bull. N.Y. Acad. Med. 36, 164 (1960)

230) McDONALD, H.P.: Transurethral resection of tumors of the bladder; indications and technic.
J. int. Coll. Surg. 35, 9 (1961)

231) McDONALD, J.H., R. OYASU and G.H. HASS: The relation of liver neoplasms to bladder tumors produced by 2-Acetylaminofluoren.
J. Urol. 87, 381 (1962)

232) MEILEN, R.P.: Intravesikale Radiokobalt-Behandlung beim Harnblasen-Karzinom.
Dtsch. med. Wschr. 87, 1496 (1962)

233) MELAMED, M.R., L.K. KOSS, A. RICCI and W.F. WHITMORE: Cytohistological observations on developing carcinoma of the urinary bladder in men.
Cancer (Philad.) 13, 67 (1960)

234) MELAMED, M.R., N.G. VOUTSA, H. GRABSTALD: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder.
Cancer (Philad.) 17, 1533 (1964)

235) MELICK, W.F., H.M. ESCUE, Y.J. NARYKA, R.A. MEZERA, E.P. WHEELER: The first reported cases of human bladder tumors due to e new carcinogen xenylamin.
J. Urol. 74, 760 (1955)

236) MELICOW, M.M.: Tumors of the urinary bladder: A clinicopathological analysis of over 2500 specimens and biopsies.
J. Urol. 74, 498 (1955)

237) MELICOW, M.M. and A.C. USON: The "Herald"lesion of the bladder: A lesion which portends the approach of cancer of inflammation from outside the bladder.
J. Urol. 85, 543 (1961)

238) MELICOW, M.M., A.C. USON and R. LIPTON: ß-Glucuronidase activity in the urine of patients with bladder cancer and other conditions.
J. Urol. 86, 89 (1961)

239) MELICOW, M.M., A.C. USON and T.D. PRICE: Bladder tumor induction in rats fed 2-Acetamidofluorene (2-AAF) and a Pyridoxine-deficient diet.
J. Urol. 91, 520 (1964)

240) MILLER, L.S., C.M. CRIGLER and G.A. GUINN: Supervoltage irradiation for carcinoma of the urinary bladder.
Radiology 82, 778 (1964)

241) MILLIN, T.J.: Discussion
Brit. J. Urol. 21, 293 (1948)

242) MOORE, S., D.E.R. TOWNSEND, J.D. PALMER, H. SIGMAN: The problem of tumor cells in the peripheral blood.
Canad. J. Surg. 5, 366 (1962)

243) MOOSE, L.T. and F.K. GARVEY: Hamartoma of the bladder.
J. Urol. 89, 185 (1963)

244) MORIN, L.J. and Ch.H. HEMMINGER: Bladder tumors: A ten year review.
J. Urol. 87, 368 (1962)

245) MORRIS, H.P., B.P. WAGNER and L.S. LOMBARD: A comparison of impaired function with morphological changes occuring in livers of rats ingesting N-2-fluorethylacetamid.
J. Nat. Cancer Inst. 20, 1 (1958)

246) MUELLER, C.B.: Of Cancer and viruses.
Surg. Gynec. Obstet. 111, 635 (1960)

247) MÜLLER, G.: Harnblasendivertikel und Karzinom.
Z. Urol. 47, 230 (1954)

248) NAGEL, R.: Amyloidtumor der Blase.
Zschr. Urol. 54, 731 (1961)

249) NAGEL, R.: Sarkom der Harnblase.
Zschr. Urol. 55, 313 (1962)

250) NAGEL, R.: Localized Amyloidosis of the bladder.
J. Urol. 88, 56 (1962)

251) NESBIT, R.M., J.C. VERNY, D.R. HEETDERKS and A.R. KENNDALL: Acute renal failure.
J. Urol. 88, 331 (1962)

252) NICOLAI, Ch.H. and H.J. SPJUT: Primary osteogenic Sarcoma of the bladder.
J. Urol. 82, 497 (1959)

253) NILSON, A.E.: The palpability of infiltrating bladder tumors.
Acta Chir. Scand. 115, 132 (1958)

254) NILSON, A.E.: Implantation metastasis in renal pelvis from primary tumors of bladder.
Acta chir. scand. 116, 306 (1959)

255) OBMANN, K.H.: Erfahrungen über die Behandlung des Blasen-Ca.
Zbl. Chir. 83, 2213 (1958)

256) OECONOMOS, S.: Podophyllin et vésical tumeurs.
Soc. Med. Hôp. Paris Oct. 21 (1949)

257) OLSON, C., A.M. PAMUKCU, D.F. BROBST, T. KOWALEZKY, E.J. SATTER and J.M. PRICE: A urinary bladder tumor induced by a bovine cutaneous papilloma agent.
Cancer Research 19, 779 (1959)

258) PANG SHU-CHAO: Bony and cartilaginous tumors of the urinary bladder.
J. Path. & Bact. 76, 357 (1958)

259) PARKER, P., P.L. SMITH and T.K. RATHMELL: Sarcoma botryoides of the bladder: Successful therapy by cystectomy.
J. Urol. 82, 494 (1959)

260) PATCH, F.S. and L.J. RHEA: The genesis and development of Brunn's nests and their relation to cystitis cystica, cystitis glandularis and primary adenocarcinoma of the bladder.
Canad. Med. Ann. J. 33, 597 (1935)

261) PATCH, F.S. and J.E. PRITCHARD: Mucinous adenocarcinoma of the bladder.
J. Urol. 57, 126 (1947)

262) PELKEY, W.J., P.R. Powell and W.T. FAGAN: Experiences with Lymphangiography.
J. Urol. 89, 611 (1963)

263) PERELMAN, V.M.: Die Parietographie bei Tumoren der Harnblase. Radiol. diagn. (Berl.) 5, 541 (1964)

264) PERTON, J.: Primary Lymphosarcoma of the bladder. Brit. J. Urol. 34, 221 (1962)

265) PETCOVIC, S.: Die zweizeitige totale Cystektomie bei der Behandlung des Blasenkrebs. Zschr. Urol. 45, 269 (1952)

266) PFEIFER, W. und H. WÜRDINGER: Die Siebbestrahlung des Blasenkarzinoms. Strahlenforsch. u. Strahlenbehandlung (Strahlentherapie, Sonderbd. 46) 2, 116 (1960)

267) PHILLIPS, R.: Hodgkin's disease in the bladder. Lancet 1, 480 (1941)

268) PLANK, L.E., I.W. GROSSMANN, S.D. COMPANELLA: Co-60 Teletherapy for bladder carcinoma: Two and one half years' experience. J. Urol. 78, 402 (1957)

269) PONTIUS, E.E., M.H. NOURSE, L. PAZ and D.C. McCALLUM: Primary malignant Lymphomas of the bladder. J. Urol. 90, 58 (1963)

270) POTTER, E.L.: Pathology of fetus and newborn. Chicago: Year Book Publishing Co, 1953.

271) PRICE, J.M.: Disorders of tryptophan metabolism. Univ. of Michigan, Med. Bull. 24, 461 (1958)

272) PRICE, J.M., J.B. WEAR, R.R. BROWN, E.J. SATTER and C. OLSON: Studies on etiology of Ca of urinary bladder. J. Urol. 83, 376 (1960)

273) PUGH, R.C.B., G.A. GRESHAM and J. MULLANEY: Pheochromocytoma of the bladder. J. Path. & Bacteriol. 79, 89 (1960)

274) PYGOTT, F.: Rauchgewohnheiten 1959 und 1963. Dtsch. med. Wschr. 89, 2017 (1964)

275) PYRAH, L.N., F.P. RAPER, G.M. THOMAS: Report of a follow-up pf papillary tumors of the bladder. Brit. J. Urol. 36, 14 (1964)

276) RAMAKRISHNAN, M.S., S.P. VEDACHALAM and K. SOUNDARAPHANDIAN: A case of intravesical teratoma with rectovesical fistula.
J. Urol. 92, 201 (1964).

277) RECKENZAUN, G.: Ein Beitrag zum Harnblasendivertikel-Ca.
Zschr. Urol. 51, 298 (1958)

278) REHN, L.: Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern.
Arch. klin. chir. 50, 588 (1895)

279) REUTER, H.J.: Chirurgische und transurethrale Behandlung von Blasentumoren.
Zschr. Urol. 55, 523 (1962)

280) REUTER, H.J.: Fortschritte in der Beurteilung und in der Behandlung des Blasenkarzinoms.
Krebsarzt 20, 165 (1965)

281) REYNOLDS, L.R., T.L. SCHULTE, C.F. MILLER, B.E. HALL and D.R. HALES: Experiences with triethylene phosphoramide in advanced carcinoma of the urinary bladder.
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 3, 56 (1959)

282) RICHARDSON, E.J.: The use of podophyllin in the treatment of papillomatosis of the bladder.
J. Urol. 82, 234 (1959)

283) RICHES, E.W.: Carcinoma of the bladder: The place of total Cystekt.
Brit. J. Urol. 29, 232 (1957)

284) RICHES, S.E.: Choice of treatment in carcinoma of the bladder.
J. Urol. 84, 472 (1960)

285) RINGLEB, D.: Zur radiologischen Klinik der Blasengeschwülste.
Strahlentherapie 105, 530 (1958)

286) ROSENBERG, L.M.: Pheochromocytoma of the urinary bladder. Report of a case.
New England J. Med. 257, 1212 (1957)

287) ROSENTHAL, M.G. and W.T. BOWLES: Bilharziasis: Report of a case treated with TWS.
J. Urol. 92, 72 (1964)

288) ROYCLE, R.K. and H.J. SPJUT: Trasitional Cell-Ca of bladder Grade I (sp-called papilloma).
J. Urol. 82, 486 (1959)

289) RUBIN, Ph. and R. BURAN: Supervoltage irradiation in bladder carcinoms 1952 - 1958.
Radiology 73, 209 (1959)

290) RUBIN, P.: The Impact of supervoltage irradiation on the treatment of bladder carcinoma.
J. Urol. 86, 82 (1961)

291) RUMMELHARDT, S.: Über die chirurgische Behandlung des Blasenkarzinoms.
Z. Urol. 48, 1 (1955)

292) RUSCHE, C.F. and H.L. JAFFE: Treatment of bladder and prostatic cancer by combined interstitial isotope radiation and cobalt bomb.
J. Urol. 79, 474 (1958)

293) RUSSEL, M., J.L. LIPIN and J.W. GAINES: Tumors of the bladder in infants: A case report of a benign tumor and a review of leterature.
J. Urol. 79, 823 (1958)

294) RUSSELL, M.: Treatment of papillary tumor of the bladder with Chlorpactin XCB (oxychlorosene): A preliminary report.
J. Urol. 89, 188 (1963)

295) SACHSE, H.: Behandlungsversuch mit der intratumoralen Injektion von E 39 (Bayer) bei Blasen-Carcinom.
Zschr. Urol. 55, 331 (1962)

296) SAUER, H.R. and M.S. BLICK: Cystitis glandularis, a condensation of symptoms, diagnosis and clinical course of the disease.
J. Urol. 60, 446 (1948)

297) SCHABAD, A.L.: Is leukoplakia to be regarded as precarcinomatous.
Zschr. Urol. 52, 520 (1959)

298) SCHINZ, H.R.: Ergebnisse der Strahlenbehandlung von Blasengeschwülsten.
Fortschr. Röntgenstr. 86, 363 (1957)

299) SCHINZ, H.R. und R. WIDEROE: Strahlenbiologische Wirksamkeit RBW und rem.
Dtsch. med. Wschr. 89, 1310 (1964)

300) SCHITTENHELM, R.: Physikalischer Vergleich der Therapie mit energiereichen Elektronen- und ultraharten Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 112, 389 (1960)

301) SCHMITZ, W.: Ein Beitrag zur spontanen Rückbildung von Blasentumoren nach Harnableitung.
Zschr. Urol. 56, 433 (1963)

302) SCHMITZ, W.: Das Divertikel-Carcinom der Harnblase.
Zbl. Chir. 88, 298 (1963)

303) SCHNEEBERG, J.M., R.E. MAY, G.A. PERCH, R.S. MANDELL, A.T. SHOCKMAN and M. BOGASH: Pelvic angiography.
J. Urol. 89, 933 (1963)

304) SCHOENBERG, H.W. and J.J. MURPHY: Neurofibroma of the bladder.
J. Urol. 85, 800 (1961)

305) SCHÜTZE, E.: Doppelseitige Unterbindung der A. hypogastrica bei Papillomatose der Harnblase.
Zbl. Chir. 86, 1188 (1961)

306) SCHULTE, J.W., Ch.D. KING, E.B. KING, D.A. McDONALD and P.JASSIE: A simple technique for recognizing abnormal epithelial cells in urinary sediment.
J. Urol. 89, 615 (1963)

307) SCHWARZ, E.: Klinische und experimentelle Erfahrungen bei der Behandlung des Blasen-Carcinoms.
Langenbeck's Arch. u. Dtsch. Zschr. Chir. 284, 575 (1956)

308) SCHWARTZ, J.W., F.K. MOSTOFI, J.F. REED jr., A.L. DEAN and M.S. LEVITIN: Total Cystectomy: Analysis of 225 cases from the bladder tumor regostry.
J. Urol. 78, 41 (1957)

309) SCOTT, W.W. and H.L. BOYD: A study of the carcinogenic effect of beta- naphthylamine on the normal and substituted isolated sigmoid loop bladder of dogs.
J. Urol. 70, 914 (1953)

310) SCOTT, W.W. and S.L. EVERSOLE: Pheochromocytoma of the urinary bladder.
J. Urol. 83, 656 (1960)

311) SEELICH, F.: Neuere Anschauungen über die Ursachen der Krebsentstehung.
Sitzg., 28-30.9.1956; Österr. Ärztetag Wien, 16 (1957)

312) SEELICH, F.: Zur Frage der Virusätiologie maligner Tumoren.
Wien. klin. Wschr. 74, 206 (1962)

313) SEGAL, A.D. and FINK, H.: Cavernous hemangioma (report of case and review of literature).
J. Urol. 47, 453 (1942)

314) SEITZMAN, D.M., WRIGHT, R., F.A. HALABY and J.H. FREEMAN: Radioactive Lymphangiography as a therapeutic adjunct.
Amer. J. Roentgenol. 89, 140 (1963)

315) SEITZMAN, D.M. and F.A.HALABY: Lymphangiography: An evaluation of its applications.
J. Urol. 91, 301 (1964)

316) SHAW, J.L., G.J, GISLASON and J.E. IMBRIGLIA: Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder.
J. Urol. 79, 815 (1958)

317) SHEEHAN, E.E., S.D. GREENBERG and R. SCOTT jr.: Metastatic neoplasms of the bladder.
J. Urol. 90, 281 (1963)

318) SIEVERS, H.G., J.P. MARZOLI: Ergebnisse der cytostatischen Behandlung von Blasen-Carcinom.
Med. Klin. 54, 367 (1959)

319) SIMON, W., J.J. CORDONNIER and W.T. SNODGRASS: The pathogenesis of bladder carcinoma.
J. Urol. 88, 797 (1962)

320) SIVAK, G.C.: Pheochromocytoma of the bladder.
J. Urol. 86, 568 (1961)

321) SMITH jr., B.A.: Sarcoma botryoides - Rhabdomyosarcoma of the bladder.
J. Urol. 82, 101 (1959)

322) SMITH, G.G. and E.R. MINTZ: Bladder tumors: Observations on 150 cases.
Am. J. Surg. 20, 54 (1933)

323) SOIFER, E. and M. MARGULIES: Visualisation of infiltrating tumors by perivesical gas insufflation.
J. Urol. 89, 759 (1963)

324) SOOST, H.J.: Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal der im Blut kreisenden Tumorzellen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 1065 (1962)

325) SORRENTINO, M.: La cistectomia totale neu tumori della vesica.
Osped. Ital. Chir. 1, 109 (1959)

326) SPOONER, A.D.: Metastasis in epithelioma of urinary bladder.
Tr. Am. Assoz. Genito-Urin. Surg. 27, 81 (1934)

327) STAEHLER, W.: Klinik und Praxis der Urologie Bd. I, 809-858.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959

328) STRAUSS, O.: Über die Spontanheilung des Karzinoms.
Zschr. Krebsforsch. 24, 367 (1926)

329) SUPPAN, A.: Zum Tumorzellennachweis im Blutkreislauf bei urologischen Tumoren (unter Berücksichtigung der sich daraus ergebenden therapeutischen Folgerungen).
Urol. int. (Basel) 15, 99 (1963)

330) SWERSIE, A.K., C. SOLOMON and B.O. RAYOS jr.:
Urachal adenocarcinoma of two cases.
J. Int. Coll. Surg. 31, 169 (1959)

331) TAYLOR, G.W. and J.B. KINMOUTH:
Lamphytic circulation on lymphedema.
Ann. Surg. 139, 129 (1954)

332) TOH-LEONG Tan and B.W. YOUNG: Pheochromocytoma of the bladder: A case report.
J. Urol. 87, 63 (1962)

333) TAYLOR, J.H.: Intracellular localization of labeled nucleic acid determined with autoradiographs.
Science 118, 555 (1953)

334) THELEN, A. u. J. SCHAEUBLE: Gleichseitiges Vorkommen von Blasenpapillom bei eineiigen Zwillingen.
Zschr. Urol. 50, 188 (1957)

335) THIEDE, T., E. CHIEVITZ and B.Ch. CHRISTENSEN:
Chlornaphazine as a bladder carcinogen.
Acta med. scand. 175, 721 (1964)

336) THOMPSON, G.J.: Prognosis in vesical neoplasm.
J. Amer. med. Ass. 172, 28 (1960)

337) THOMPSON, J.M. and A.J. COPPRIDGE: Bladder Sarcoma.
J. Urol. 82, 329 (1959)

338) THOMPSON, J.M. and A.J. COPPRIDGE: The Management of bladder tumors in children. A study of sarcoma botryoides.
J. Urol. 82, 590 (1959)

339) THOMPSON, N.: Carcinoma of the bladder.
Brit. J. Urol. 31, 287 (1959)

340) THOMPSON, N.: Bladder papilloma. An analysis of 75 cases.
Brit. J. Surg. 47, 419 (1960)

341) TOPOL, O. und Z. CHODOUNSKY: Radiologische Erfahrungen bei der Strahlentherapie der bösartigen Geschwülste der Harnblase.
Radiobiol. Radiother. (Berlin) 4, 647 (1963)

342) TRIAL, R. et R. ROZE: Télécobaltthérapie des tumeurs malignes de la vessie.
J. Radiol. Electrol. 41, 236 (1960)

343) TRIAL, R. and R. ROZE: Bladenkrebs und Telekobalttherapie.
Strahlentherapie 113, 369 (1960)

344) TROLL, W.Ph.D., A.N. TESSLER and N. NELSON, Ph.D.:
Bis(2-Amino-1-Naphthyl)Phosphate a metabolite of beta Naphthylamin in human urine.
J. Urol. 89, 626 (1963)

345) TRUSS, F. und R. HASCHE-KLÜNDER: Experimentelle Untersuchungen zur Trypsinbehandlung bei Blasenerkrankungen.
Zschr. Urol. 50, 11 (1957)

346) TSUJI, J., H. ISHIDA and J. FUJIEDA: Experimental cystoplasty using preserved bladder graft.
J. Urol. 85, 42 (1961)

347) TUCCI, P. and G. HARALAMBIDIS: Regeneration of the bladder: A Review of literature and case report.
J. Urol. 90, 193 (1963)

348) UEBERMUTH, H.: Zur operativen Behandlung des Blasenkrebs durch Mastdarmblase.
Chirurg 4, 176 (1954)

349) UEHLING, D. and W.J. FRABLE: Myosarcoma of the bladder. Report of two cases.
J. Urol. 91, 354 (1964)

350) VAN BUSKIRK, K.E., P.K. CLARK, J.R. SNOGA and Ch. ATTWOOD: Neurofibroma of the bladder: a case report and review of the literature.
J. Urol. 91, 241 (1964)

351) VIENEMA, R.J., A.L. DEAN jr., M. ROBERTS, B. FINGERHUT, B.K. CHOWHURY and H. TARASSOLY: Bladder carcinoma treated by direct instillation of Thio-TEPA.
J. Urol. 88, 60 (1962)

352) VEENEMA, R.J., B. FINGERHUT and A.S. GIRGIS: Histochemistry: A possible guide to therapy of bladder tumors.
J. Urol. 90, 736 (1963)

353) VEENEMA, R.J., B. FINGERHUT and J.K. LATTIMER: Experimental studies on the biological potential of bladder tumors.
J. Urol. 93, 202 (1965)

354) VERMOOTEN, V.: Eight year's experience in the treatment of invasive carcinoma of the bladder with interstitial radioactive cobalt.
J. int. Coll. Surg. 36, 169 (1961)

355) VOZENILEK, L.: Sur la clinique et l'image cystiscopique des tumeurs de sommet de la vessie.
J. Urol. méd. dir. 64, 330 (1958)

356) WACHSMANN, F. und A. DIMOTSIS: Kurven und Tabellen für die Strahlentherapie.
S. Hirzel Verlag, Suttgart 1957

357) WACHSMANN, F.: Ist es bei der Therapie mit ultraharten Strahlungen noch erforderlich, Bewegungsbestrahlung anzuwenden?
Ann. Med. int. Fenn. 48, Suppl. 28, 348 (1959)

358) WACHSMANN, F.: Von der Radium-Kontaktbestrahlung über die Nachbestrahlung zur Weichstrahltherapie und zur Therapie mit Betastrahlen oder schnellen Elektronen.
Strahlentherapie 114, 446 (1961)

359) WACHSMUTH, W. und H.J. VIERECK: Rauchgewohnheiten und Bronchialkrebs.
Dtsch. med. Wschr. 90, 708 (1965)

360) WALLACE, D.M.: Ätiologie, Einteilung und Behandlung der B-Tu.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1153 (1958)

361) WALLACE, D.M.: Treatment of carcinoma of the bladder. Symposium IV. Surgery in the treatment of bladder tumors.
Brit. J. Radiol. 33, 487 (1960)

362) WALLER, J.I. and W.A. ROLL: Bladder tumor in a teen-aged girl.
J. Urol. 78, 764 (1957)

363) WARD, M.P.: Sarcoma of vesical diverticula.
Brit. J. Urol. 30, 57 (1958)

364) WEAVER, R.G., Y. CARD and R.L. RUEB: Polypoid Rhabdomyosarcoma of the bladder.
J. Urol. 85, 297 (1961)

365) BROSIG, W. und W. WEHNER: Die Verschiebung des Elektrolytgleichgewichts bei Harnleiter-Dickdarmanastomose.
Zschr. Urol. 50, 564 (1957)

366) WEHRAUCH, H.M. and J.H. CROSSFIELD: Dissemination of bladder neoplasms by endoscopic electroresection.
J. Urol. 87, 391 (1962)

367) WERNER, H.: Ein primäres tumorförmiges Amyloid der Harnblase.
Zschr. Urol. 54, 66 (1960)

368) WHEELER, J.D. and W.T. HILL: Adenocarcinoma involving the urinary bladder.
Cancer 7, 119 (1954)

369) WHEELER, J.D. and W.T. HILL: Adenocarcinoma involving the urinary bladder.
Cancer 8, 741 (1955)

370) WHITESEL, J.A.: Lymphangiography: Its place in Urology.
J. Urol. 91, 613 (1964)

371) WHITMORE jr., W.F., R.F. PHILLIPS, H. GRABSTALD, E.L. BRONSTEIN, A.R. MACKENZIE and O. HUSTER: Experience with preoperative irradiation followed by radical cystectomy for treatment of bladder cancer.
Amer. f. Roentgenol. 90, 1016 (1963)

372) WHITMORE jr., W.F., J.M. BUSH and E. ESQUIVEL: Tetracycline ultraviolet fluorescence in bladder carcinoma.
Cancer (Philadelphia) 17, 1528 (1964)

373) WILDBOLZ, E.: Zur Therapie des Blasen-Ca.
Zschr. Urol. 50, 487 (1957)

374) WILDBOLZ, E.: Lehrbuch der Urologie.
Springer Verlag, 1959

375) WHITMORE jr., W.F., V.F. MARSHALL: Radical total Cystectomy for Cancer of the bladder. 230 consecutive cases five years later.
J. Urol. 87, 853 (1962)

376) WILLIAMS, J.I., M.C. GODWIN and R.R. Jr. CROSS: Adeno-Ca of the urinary bladder.
J. int. Coll. Surg. 25, 461 (1956)

377) ZUM WINKEL, K.: Radioisotopendiagnostik bei urologischen Tumoren.
Urologe 3, 158 (1964)

378) WOJEWSKI, A., A. LASKA und R. ROESSLER: Experimentelle Harnblasengeschwülste.
Z. Urol. 57, 421 (1964)

379) WOLBERG, W.H. and R.P. BROWN: Autoradiographic studies of in vitro incorporation of uridine and thymidine by human tumor tissue.
Cancer Res. 22, 1113 (1962)

380) WOODRUFF, M.W., W.T. MURPHY and J.M. HODSON: Further observations on the use of combination 5-Fluorouracil and supervoltage irradiation therapy in the treatment of advanced carcinoma of the bladder. J. Urol. 90, 747 (1963)

381) YOUNG, J.N.: Discussion. Brit. J. Urol. 21, 293 (1948)

382) ZIMMERMANN, BIROM and McMAHON: Pheochromocytoma of urinary bladder. New Engl. J. Med. 249, 25 (1953)

LEBENSLAUF

Ich wurde am 14. Februar 1940 als Sohn der Eheleute Hans Gernoth und Charlotte Gernoth, geb. Kohl in Breslau geboren und bin evangelischen Bekenntnisses.

Von 1946 an besuchte ich die Volksschule in Kulmbach und anschließend in Sonthofen. Von dort trat ich in die Oberschule Oberstdorf über und schloß diese mit der Reifeprüfung am 13. Juli 1960 ab.

1960 begann ich mit dem Studium des Maschinenbaus an der Technischen Hochschule München. Da aber immer schon mein besonderes Interesse der Medizin gegolten hatte, wechselte ich nach 2 Semestern die Fachrichtung und studierte seitdem Medizin an der Universität München.

Im Wintersemester 1963/64 legte ich das Physikum ab. Am 19. Dezember 1967 habe ich das Staatsexamen mit Note "sehr gut" bestanden.